TRATAT DE FARMACOLOGIE

EDIȚIA I

Sub redacția:

Prof. Dr. AURELIA NICOLETA CRISTEA

Membră a Academiei de Ştiinţe Medicale
Membră a Academiei Naţionale de Farmacie din Franţa

EDITURA MEDICALĂ
BUCUREŞTI, 2006

04. IUL. 2011

Coperta de: **ADRIAN CONSTANTINESCU**

„Agresiunea farmacologică" (Efectul de obişnuinţă şi Efectul rebound)

Concepţia: **Prof. Dr. Aurelia Nicoleta Cristea**
Grafica: **Farm. Darie Joean**

„Toate drepturile editoriale aparţin în exclusivitate Editurii Medicale. Publicaţia este marcă înregistrată a Editurii Medicale, fiind protejată integral de legislaţia internă şi internaţională. Orice valorificare a conţinutului în afara limitelor acestor legi şi a permisiunii editorilor este interzisă şi posibilă de pedeapsă. Acest lucru este valabil pentru orice reproducere - integrală sau parţială, indiferent de mijloace (multiplicări, traduceri, microfilmări, transcrieri pe dischete etc.)".

Redactor de carte: **Dr. DAN RADU RIZESCU**
Tehnoredactor: **MIHAI ŞTEFĂNACHE**
Secretar de redacţie: **MARIA ELENA NEAMŢ**
Formule chimice executate pe calculator: **Asist. univ. far. CORNEL CHIRIŢĂ**

615
T82

Descrierea CIP a Bibliotecii Naţionale a României

Tratat de farmacologie / sub redacţia prof. dr. **Aurelia Nicoleta Cristea** – Bucureşti: Editura Medicală, 2006.

ISBN (10) 973-39-0590-9; ISBN (13) 978-973-39-0590-5

I. Aurelia Nicoleta Cristea (coordonator)

615.01 (035)

BIBLIOTECA V.A. URECHIA GALAŢI

I.A.

1096240

Lucrarea executată
la Imprimeria „ARDEALUL" Cluj
B-dul 21 Decembrie nr. 146 Cluj-Napoca
Tel.: 413871; Fax: 413883
Comanda nr. 60089/2006

AUTORI

Prof. dr. Aurelia Nicoleta Cristea
Şef lucrări dr. Simona Negreş
Asist. univ. Cristina Daniela Marineci
Asist. univ. Ioana Laura Turculeţ
Asist. univ. Cornel Chiriţă
Conf. dr. asociat Alexandru Brezina
U.M.F. „Carol Davila" Bucureşti, Facultatea de Farmacie, Catedra de Farmacologie şi Farmacie clinică

Conf. dr. Florin Dan Popescu
U.M.F. „Carol Davila" Bucureşti, Facultatea de Medicină, Catedra de Imunologie şi Alergologie clinică

Prof. dr. Mircea Pavelescu
Prof. dr. Anişoara Hriscu
U.M.F. „Gr. T. Popa" Iaşi, Facultatea de Farmacie, Catedra de Farmacologie şi Farmacie clinică

Prof. dr. Maria Titica Dogaru
Şef lucrări dr. Camil E. Vari
U.M.F. Târgu-Mureş, Facultatea de Farmacie, Catedra de Farmacologie

Şef lucrări dr. Cristina Mogoşan
U.M.F. „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca, Facultatea de Farmacie, Catedra de Farmacologie

Prof. dr. Florica Popescu
U.M.F. Craiova, Facultatea de Farmacie, Catedra de Farmacologie

Conf. dr. Carmen Cristescu
U.M.F. Timişoara, Facultatea de Farmacie, Catedra de Farmacologie şi Farmacie clinică

Prof. dr. Gheorghe Ţarălungă
Universitatea „Ovidius" Constanţa, Facultatea de Stomatologie şi Farmacie, Catedra de Farmacologie

PREFAȚĂ

Această carte este o carte de învățătură în domeniul Farmacologiei și Farmacoterapiei, concepută pentru diferite niveluri: învățământ universitar de formare, învățământ postuniversitar de specializare, precum și învățământ postuniversitar de perfecționare continuă, beneficiarii fiind studenții, rezidenții și respectiv profesioniștii din domeniul medicamentului.

Având în vedere sfera largă de adresabilitate, conținutul este dezvoltat aproximativ în aceeași măsură în direcția bazelor farmacologice, cât și în cea aplicativă a farmacoterapeuticii.

Ambele direcții sunt tratate în conformitate cu ultimele achiziții în domeniu. Aspectele fundamentale (farmacocinetice, farmacodinamice și farmacotoxicologice) cuprind date referitoare la izoformele enzimatice ce biotransformă medicamentele, precum și la mecanismele de acțiune celulare și moleculare, inclusiv genetice. Aspectele aplicative (farmacoterapeutice, farmacografice și farmacoepidemiologice) sunt puse în concordanță cu ghidurile emise de specialiști, pe baza metaanalizei studiilor clinice la nivel populațional, în faza a IV-a (postmarketing) de cercetare a medicamentelor, realizându-se astfel o farmacologie bazată pe dovezi (evidenced based pharmacology).

Bazele farmacologice sunt precedate de un sumar de baze fiziopatologice, util pentru studenți.

Structurile chimice ale substanțelor medicamentoase sunt prezentate în figuri, grupate conform clasificărilor chimice, fiind necesare înțelegerii relațiilor dintre structurile chimice și profilul farmacologic. Cartea nu este încărcată cu iconografie, ci cuprinde un număr mic de tabele și figuri, strict necesare pentru completarea textului.

Bibliografia este prezentată ca bibliografie selectivă la sfârșitul fiecărei secțiuni și ca bibliografie generală la sfârșitul cărții.

Indexul alfabetic cuprinde exclusiv medicamente, cu denumirile chimice internaționale (DCI) și denumirile comerciale înregistrate.

Având în vedere scopul didactic al cărții, expunerea este bine sistematizată și desfășurată după un plan strict: proprietăți fizico-chimice, clasificări, farmacocinetică, farmacodinamie, farmacotoxicologie, farmacoterapeutică, farmacografie, farmacoepidemiologie, interacțiuni, fiind astfel ușor abordabilă atât de către profesioniști, cât și de către studenți. Acest stil didactic, sistematic și explicitat este foarte bine primit atât de cititorii care învață, cât și de cei care se pun la punct cu noutățile farmacologice.

Intenția noastră este de a prezenta o farmacologie analitică-comparată, fundamentată pe mecanisme, din care să rezulte logic efectele farmacologice. Pe această farmacologie analitică-comparată, absolventul urmează să consolideze firesc farmacoterapia practică. De asemenea, această farmacologie comparată, va oferi bazele farmacologice necesare cu ajutorul cărora, în practica profesională, se va putea înțelege și pune la locul farmacoterapeutic cuvenit, fiecare medicament nou apărut în terapeutică.

Știința reprezintă nu numai acumularea de date noi, ci și sistematizarea acestora. În condițiile în care există aproximativ 50.000 de medicamente, această sistematizare devine din ce în ce mai greu de realizat. În scopul ghidării explorării în această adevărată „junglă a medicamentelor", am introdus numeroase clasificări ale medicamentelor (în funcție de diverse

criterii ca: mecanismul de acţiune, structura chimică, potenţa şi durata acţiunii, criteriul terapeutic etc.) În acelaşi scop, cartea are o anexă (Anexa 1), cuprinzând tabele cu medicamentele grupate pe criteriul transmisiilor informaţionale şi în cadrul acestora, pe criteriul mecanismului intim de acţiune farmacoterapeutică. Această anexă va fi deosebit de utilă pentru vizionarea comparativă, rapidă, a bazelor farmacodinamice, la nivel celular şi molecular.

Pentru a facilita corelaţia dintre substanţele medicamentoase (DCI) şi produsele farmaceutice înregistrate în România, am adăugat o anexă (Anexa 2), care cuprinde o listă a substanţelor medicamentoase prezentate cu denumirile comune internaţionale (DCI) şi a produselor farmaceutice cu denumirile generice şi denumirile comerciale înregistrate, redactată pe criterii farmacodinamice şi alfabetice.

În condiţiile exploziei informaţionale zilnice, în domeniul ştiinţelor biologice, ştiinţelor vieţii, ştiinţelor medicale, un domeniu extrem de larg cum este cel al farmacologiei şi farmacoterapiei nu mai poate fi la nivel de profunzime şi detaliu, apanajul unui singur specialist, a unui singur profesor. De aceea am solicitat aportul colegilor din alte catedre de farmacologie din ţară. Pentru realizarea ediţiilor următoare, ne propunem să extindem colectivul de autori cu mai multe cadre didactice tinere.

Am dorit o carte de învăţătură de Farmacologie, unică la nivel naţional. În acest sens, această carte de Farmacologie, sub redacţia subsemnatei, reprezintă opera unui colectiv de farmacologi - cadre didactice din aproape toate Centrele Universitare din România (Bucureşti, Cluj, Iaşi, Tg. Mureş, Timişoara, Craiova, Constanţa). Autonomia universitară urmează să completeze această carte, prin prelegerile personalizate ale profesorilor şi prin bibliografia de specialitate română sau străină, mai mult sau mai puţin diferită, recomandată, aducând culoarea locală de pasiune, dăruire şi aducere permanentă la zi a acestei cărţi. Aduc şi pe această cale, mulţumiri, colegilor care au agreat această idee şi au contribuit la înfăptuirea ei.

Dorim ca această carte să fie reactualizată periodic. De aceea, vom primi cu mare interes, observaţiile şi sugestiile la această primă ediţie.

*Prof. Dr. **Aurelia Nicoleta Cristea***

CUPRINS

I. SISTEMUL NERVOS CENTRAL (*Prof. dr. A. N. Cristea*) 21
1. Baze fiziopatologice şi farmacodinamice 21
1.1. Baze fizio-patologice 21
1.2. Baze farmacodinamice 21
2. Anestezice generale 23
2.1. Baze farmacologice 23
2.2. Anestezice generale inhalatorii 28
2.3. Anestezice generale i.v. 34
3. Hipnotice şi sedative 36
3.1. Baze fiziopatologice şi farmacologice 36
3.2. Hipnotice barbiturice 41
3.3. Hipnotice benzodiazepinice 46
3.4. Hipnotice moderne cu profil similar benzodiazepinelor 48
3.5. Alte hipnotice şi sedative 49
4. Tranchilizante 50
4.1. Baze fiziopatologice şi farmacologice 50
4.2. Tranchilizante benzodiazepinice 54
4.3. Tranchilizante agonişti 5-HT_{1A} 65
4.4. Alte tranchilizante 66
5. Neuroleptice 67
5.1. Baze fiziopatologice şi farmacologice 67
5.2. Neuroleptice fenotiazinice 75
5.3. Neuroleptice tioxantene 78
5.4. Neuroleptice butirofenone 79
5.5. Neuroleptice difenilbutilpiperidine 80
5.6. Neuroleptice benzamide 81
5.7. Neuroleptice dibenzazepine 81
5.8. Neuroleptice benzizoxazoli, antagonişti predominant 5-HT_2 83
5.9. Alkaloizi din Rauwolfia 83
6. Antidepresive 84
6.1. Baze psihopatologice şi farmacologice 84
6.2. Inhibitorii recaptării noradrenalinei (NA) şi serotoninei (5-HT) 93
6.3. Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) 101
6.4. Antagonişti alfa-2 presinaptici 104
6.5. Inhibitori de monoaminoxidaza (IMAO) 104
6.6. IMAO-A selective 105
6.7. Litiu 106
7. Stimulante ale SNC 107
7.1. Baze farmacologice 107
7.2. Stimulante corticale (Psihostimulante) 109
7.3. Anorexigene cu mecanism central 113
7.4. Stimulante bulbare 116
7.5. Stimulante medulare 117
8. Neurotonice 117
8.1. Baze farmacologice 117
8.2. Medicamente neurotonice 118
9. Anticonvulsivante 121
9.1. Baze fiziopatologice şi farmacologice 121
9.2. Antiepileptice 127
10. Miorelaxante centrale 132
10.1. Baze fiziopatologice 132
10.2. Baze farmacologice 132

11. Antiparkinsoniene 138
11.1. Baze fiziopatologice şi farmacologice 138
11.2. Levodopa şi alte stimulante ale sistemului dopaminergic 141
11.3. Trihexifenidil şi alte anticolinergice centrale 146
12. Medicaţia tulburărilor degenerative ale SNC (altele în afara bolii Parkinson) ***(Asist. univ. C. Chiriţă)*** 147
12.1. Boala Alzheimer 147
12.2. Boala Huntington (Corea Huntington) 154
12.3. Scleroza laterală amiotrofică 156
13. Farmacoterapia durerii 157
13.1. Baze anatomo-fiziopatologice 157
13.2. Baze farmacologice 161
14. Analgezice morfinomimetice 163
14.1. Baze fiziopatologice şi farmacologice 163
14.2. Agonişti totali (μ şi k) forte 176
14.3. Agonişti totali (μ şi k) moderaţi şi slabi 181
14.4. Agonişti parţiali 184
14.5. Mecanism complex (opioid şi monoaminergic spinal) 186
15. Analgezice-antipiretice 188
15.1. Baze fiziopatologice şi farmacologice 188
15.2. Derivaţi de acid salicilic 191
15.3. Derivaţi de pirazoloină 197
15.4. Derivaţi de p-aminofenol 198
16. Antimigrenoase *(Asist. univ. C. D. Marineci)* 201
16.1. Baze fiziopatologice şi farmacologice 201
16.2. Antimigrenoase în tratamentul crizei de migrenă 203
16.3. Antimigrenoase în profilaxia migrenei severe 208

II. SISTEMUL NERVOS SOMATIC *(Prof. dr. A. N. Cristea)* 217
1. Anestezice locale 217
1.1. Baze anatomo-fiziopatologice şi farmacologice 217
1.2. Esteri 224
1.3. Amide 227
2. Curarizante 230
2.1. Baze farmacologice 230
2.2. Curarizante antidepolarizante 234
2.3. Curarizante depolarizante 237

III. SISTEMUL NERVOS VEGETATIV *(Prof. dr. A. N. Cristea)* 239
1. Baze fiziopatologice şi farmacodinamice 239
1.1. Baze farmacodinamice 239
1.2. Baze fiziopatologice 240
2. Simpatomimetice 244
2.1. Baze farmacologice 244
2.2. Simpatomimetice vasoconstrictoare generale şi locale 253
2.3. Simpatomimetice vasodilatatoare periferice 259
2.4. Simpatomimetice tocolitice 259
2.5. Simpatomimetice stimulante cardiace 260
2.6. Simpatomimetice bronhodilatatoare 261
3. Simpatolitice 261
3.1. Baze farmacologice 261
3.2. Alfa-adrenolitice 262
3.3. Beta-adrenolitice 271
3.4. Neurosimpatolitice 280
3.5. Simpatolitice agonişti presinaptici alfa-2 sau/şi I-1 285
4. Parasimpatomimetice 289
4.1. Baze farmacologice 289
4.2. Parasimpatomimetice cu acţiune directă (acetilcolinomimetice) 292
4.3. Parasimpatomimetice cu acţiune indirectă (anticolinesterazice) 294

5. Parasimpatolitice 301
5.1. Baze farmacologice 301
5.2. Antispastice digestive 303
5.3. Hiposecretoare gastrice 308
5.4. Antispastice urinare 309
5.5. Bronhodilatatoare 311
5.6. Midriatice şi cicloplegice 312
6. Nicotinomimetice 314
6.1. Baze farmacologice 314
6.2. Analeptice respiratorii 315
7. Ganglioplegice 316
7.1. Baze farmacologice 316
7.2. Ganglioplegice antihipertensive 318

IV. APARATUL RESPIRATOR *(Prof. dr. A. N. Cristea)* 321
1. Antiastmatice 321
1.1. Baze fiziopatologice şi farmacologice 321
1.2. Bronhodilatatoare adrenomimetice 330
1.3. Bronhodilatatoare parasimpatolitice 336
1.4. Bronhodilatatoare musculotrope 338
1.5. Antileucotriene 343
1.6. Inhibitoarele degranulării mastocitelor 347
1.7. Corticosteroizi 350
2. Antitusive 354
2.1. Baze fiziopatologice şi farmacologice 354
2.2. Antitusive centrale opioide 357
2.3. Antitusive centrale neopioide 358
3. Expectorante 359
3.1. Baze fiziopatologice şi farmacologice 359
3.2. Secretostimulante 362
3.3. Bronhosecretolitice 363
4. Surfactanţi pulmonari 366
4.1. Baze fiziopatologice 366
4.2. Baze farmacologice 366
5. Analeptice respiratorii 367

V. APARATUL CARDIOVASCULAR *(Prof. dr. A. N. Cristea)* 371
1. Medicaţia insuficienţei cardiace 371
1.1. Baze fiziopatologice şi farmacologice 371
1.2. Glicozizi cardiotonici (medicamente inotrop pozitive şi cronotrop negative) 378
1.3. Alte stimulante cardiace (medicamente inotrop şi cronotrop pozitive) 387
2. Antiaritmice 392
2.1. Baze fiziopatologice şi farmacologice 392
2.2. Blocantele canalelor de sodiu (Clasa I) 400
2.3. Beta-adrenolitice (Clasa II) 406
2.4. Blocantele canalelor de potasiu (Clasa III) 406
2.5. Blocantele canalelor de calciu (Clasa IV) 409
2.6. Alte antiaritmice 410
3. Antianginoase 411
3.1. Baze fiziopatologice şi farmacologice 411
3.2. Nitraţi organici şi molsidomin 415
3.3. Beta-blocante 421
3.4. Blocante ale canalelor de calciu 421
3.5. Inhibitoarele recaptării adenozinei 424
3.6. Alte antianginoase 424
4. Antihipertensive 425
4.1. Baze fiziopatologice şi farmacologice 425
4.2. Simpatolitice 435

4.3. Vasodilatatoare musculotrope ... 439
4.4. Blocantele canalelor de calciu ... 442
4.5. Inhibitoarele sistemului renină-angiotensină ... 448
4.6. Diuretice ... 457
5. Vasodilatatoare antiischemice, cerebrale şi periferice ... 460
5.1. Baze fiziopatologice şi farmacologice ... 460
5.2. Vasodilatatoare cerebrale ... 461
5.3. Vasodilatatoare periferice ... 463
6. Vasoconstrictoare ... 466
6.1. Vasoconstrictoare generale (Antihipotensive) ... 466
6.2. Vasoconstrictoare locale ... 468
7. Medicaţia venelor şi capilarelor ... 470
7.1. Medicaţia venelor ... 470
7.2. Medicaţia capilarelor ... 471

VI. APARATUL RENAL (*Prof. dr. A. N. Cristea*) ... 477
1. Diuretice ... 477
1.1. Baze fiziopatologice şi farmacologice ... 477
1.2 Tiazide şi alte diuretice similare farmacologic ... 484
1.3. Diuretice de ansă ... 489
1.4. Inhibitoarele anhidrazei carbonice ... 491
1.5. Antialdosteronice ... 493
1.6. Diuretice osmotice ... 495
1.7. Diuretice vegetale ... 495
2. Antidiuretice ... 496
2.1. Baze fiziopatologice ... 496
2.2. Baze farmacodinamice ... 496

VII. APARATUL DIGESTIV (*Prof. dr. A. N. Cristea*) ... 499
1. Stimulatoare şi substituenţi ai secreţiilor digestive ... 499
1.1. Stimulatoare şi substituenţi ai secreţiei gastrice ... 499
1.2. Substituenţi ai secreţiei pancreatice ... 503
1.3. Coleretice şi colecistochinetice ... 504
2. Antiulceroase ... 507
2.1. Baze fiziopatologice şi farmacologice ... 507
2.2. Antiacide ... 513
2.3. Inhibitoare ale secreţiei gastrice ... 520
2.4. Protectoare ale mucoasei şi stimulante ale regenerării ... 533
2.5. Analogi ai PGE_2 ... 536
2.6. Farmacoterapia în ulcer cu Helicobacter pylorii pozitiv ... 537
3. Vomitive, antivomitive şi propulsive gastrointestinale (prokinetice) ... 538
3.1. Baze fiziopatologice ... 538
3.2. Vomitive ... 539
3.3. Antivomitive (Antiemetice) ... 540
3.4. Propulsive gastrointestinale (prokinetice) ... 548
3.5. Reglatoare ale motilităţii gastrointestinale ... 550
4. Antidiareice şi antiinflamatoare intestinale ... 551
4.1. Baze fiziopatologice şi farmacologice ... 551
4.2. Antidiareice simptomatic-patogenice ... 554
4.3. Antidiareice de substituţie ... 561
5. Laxative - purgative şi antiflatulente ... 562
5.1. Laxative – purgative ... 562
5.2. Antiflatulente ... 568
6. Antispastice ... 570
6.1. Baze anatomo-fiziopatologice şi farmacologice ... 570
6.2. Antispastice parasimpatolitice ... 572
6.3. Antispastice musculotrope ... 573
7. Anorexigene şi orexigene ... 576
7.1. Anorexigene ... 576
7.2. Orexigene ... 577

VIII. SANGELE ŞI SISTEMUL HEMATOPOETIC (*Prof. dr. M. T. Dogaru, Şef lucrări C. E. Vari*) ... 579
1. Medicaţia antianemică ... 579
1.1. Baze fiziologice ... 579
1.2. Baze fiziopatologice. Anemiile ... 580
1.3. Farmacoterapia anemiilor datorate scăderii producţiei de eritrocite ... 580
1.4. Farmacoterapia anemiilor datorate pierderii crescute de eritrocite ... 588
1.5. Farmacologia altor tipuri de anemie ... 589
2. Medicaţia antihemoragică (Hemostatică) ... 591
2.1. Baze fiziologice ... 591
2.2. Baze farmacodinamice ... 592
2.3. Hemostaticele locale ... 593
2.4. Hemostaticele sistemice ... 593
2.5. Medicaţia antifibrinolitică ... 596
3. Medicaţia antitrombotică ... 598
3.1. Baze fiziopatologice şi farmacodinamice ... 598
3.2. Medicaţia anticoagulantă ... 599
3.3. Medicaţia antiagregantă plachetară ... 604
3.4. Medicaţia fibrinolitică ... 612

IX. INFLAMAŢIE, BOLI REUMATICE ŞI BOLI ALERGICE (*Prof. dr. M. Pavelescu, Prof. dr. A. Hriscu*) ... 617
1. Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) şi antireumatice specifice (*Prof. dr. M. Pavelescu*) ... 617
1.1. Baze fiziopatologice ... 617
1.2. Baze farmacologice ... 618
1.3. Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) ... 622
1.4. Antireumatice specifice ... 635
2. Medicaţia antialergică. Antihistaminice H_1 (*Conf. dr. A. Hriscu*) ... 639
2.1. Baze fiziopatologice ... 639
2.2. Tratamentul tulburărilor alergice ... 642
2.3. Histamina şi antihistaminicele H_1 ... 645

X. BOLI METABOLICE (*Conf. dr. C. Cristescu*) ... 661
1. Medicaţia dislipidemiilor ... 661
1.1. Baze fiziopatologice şi farmacodinamice ... 661
1.2. Colestiramina ... 663
1.3. Acidul nicotinic ... 664
1.4. Fibraţii ... 665
1.5. Inhibitoarele HMG-CoA reductazei (Statinele) ... 667
1.6. Probucolul ... 672
2. Medicaţia osteoporozei ... 672
2.1. Baze fiziopatologice, clinice şi farmacodinamice ... 672
2.2. Bifosfonaţii ... 675
2.3. Terapia hormonală de substituţie (estroprogestativele) ... 678
2.4. Modulatorii selectivi ai receptorilor estrogenici (SERM) ... 682
2.5. Calcitonina ... 685
3. Medicaţia obezităţii ... 687
3.1. Baze fiziopatologice şi farmacodinamice ... 687
3.2. Anorexigene dopaminergice ... 689
3.3. Anorexigene serotoninergice ... 689
3.4. Anorexigene cu acţiune periferică ... 690
4. Medicaţia hiperuricemiilor şi gutei ... 690
4.1. Baze fiziopatologice şi farmacodinamice ... 690
4.2. Medicamente active în criza de gută ... 692
4.3. Uricoinhibitorii ... 695
4.4. Uricozurice ... 697
4.5. Uricolitice ... 700

XI. DEZECHILIBRE HIDROELECTROLITICE, ACIDO-BAZICE ŞI NUTRITIVE *(Prof. dr. Gh. Ţarălungă)* 703
1. Substituenţi de volum plasmatic 703
1.1. Baze fiziopatologice şi farmacodinamice 703
1.2. Soluţii coloidale 704
2. Soluţii de electroliţi 707
2.1. Bazele fiziopatologice ale echilibrului hidroelectrolitic 707
2.2. Soluţii utilizate pentru reechilibrarea hidroelectrolitică 709
3. Soluţii alcalinizante şi acidifiante 713
3.1. Bazele fiziopatologice ale echilibrului acido-bazic 713
3.2. Soluţii alcalinizante 714
3.3. Soluţii acidifiante 716
4. Soluţii antiamoniacale 716
4.1. Bazele fiziopatologice ale metabolismului amoniacului şi ureei 716
4.2. Soluţii hipoamoniemiante 716
5. Soluţii nutritive 717
5.1. Consideraţii generale 717
5.2. Baze fiziopatologice 718
5.3. Soluţii pentru nutriţia enterală şi parenterală 718

XII. SISTEMUL ENDOCRIN *(Şef lucrări dr. S. Negreş, Conf. dr. Al. Brezina)* 723
1. Corticosteroizi *(Conf. dr. Al. Brezina)* 723
1.1. Baze fiziologice şi biochimice 723
1.2. Glucocorticosteroizi 726
1.3. Mineralocorticosteroizi 747
1.4. Corticotrofina (ACTH) 748
1.5. Anticorticoizi 749
2. Hormoni tiroidieni şi antitiroidiene *(Şef lucrări dr. S. Negreş)* 751
2.1. Hormoni tiroidieni 751
2.2. Antitiroidiene 756
3. Insulina şi antidiabetice de sinteză *(Şef lucrări dr. S. Negreş)* 761
3.1. Baze fiziopatologice 761
3.2. Baze farmacodinamice 762
3.3. Hormoni 762
3.4. Sulfamide antidiabetice 764
3.5. Biguanide antidiabetice 768
3.6. Inhibitori ai alfaglucozidazei 770
3.7. Agonişti selectivi pe receptorul nuclear RgPP 771
3.8. Inhibitori ai aldoreductazei 772
3.9. Alte antidiabetice 772
4. Hormoni sexuali şi antagonişti *(Şef lucrări dr. S. Negreş)* 772
4.1. Hormoni estrogeni 772
4.2. Progestative 779
4.3. Inductoarele ovulaţiei 785
4.4. Contraceptive hormonale (Anticonceptionale) 789
4.5. Hormoni androgeni şi anabolizanţi 793
5. Medicaţia motilităţii uterine *(Şef lucrări dr. S. Negreş)* 797
5.1. Baze fiziopatologice 797
5.2. Baze farmacodinamice 798
5.3. Ocitocice 798
5.4. Tocolitice 802

XIII. VITAMINE *(Şef lucrări dr. C. Mogoşan)* 805
1. Vitamine liposolubile 806
1.1. Vitamina A 806
1.2. Vitamina D 810
1.3. Vitamina E 813
1.4. Vitamina K 815

BIBLIOTECA V.A. URECHIA GALAŢI

2. Vitamine hidrosolubile 817
2.1. Vitamina B_1 817
2.2. Vitamina B_2 820
2.3. Vitamina B_3 822
2.4. Vitamina B_5 823
2.5. Vitamina B_6 824
2.6. Vitamina B_8 827
2.7. Vitamina B_{12} 828
2.8. Acidul folic 831
2.9. Vitamina C 834

XIV. SISTEMUL IMUNITAR. IMUNOFARMACOLOGIE *(Prof. dr. F. Popescu, Conf. dr. F. D. Popescu)* 839
1. Baze imunologice fundamentale 839
2. Baze imunopatologice 841
3. Baze farmacologice 843
3.1. Medicamente imunosupresoare 843
3.2. Tolerogene 863
3.3. Imunostimulatoare/imunomodulatoare 864

XV. CHIMIOTERAPIA ANTINEOPLAZICĂ *(Asist. univ. I.L. Turculeţ, Conf. dr. Al. Brezina)* 875
1. Baze fiziopatologice şi farmacologice 875
1.1. Baze fiziopatologice 875
1.2. Baze farmacologice 879
2. Agenţi alchilanţi 881
2.1. Baze farmacologice 881
2.2. Medicamente alchilante 884
3. Alţi compuşi cu acţiune probabil alchilantă 889
4. Antimetaboliţi şi analogi structurali 890
4.1. Analogi structurali ai acidului folic 890
4.2. Antagonişti ai purinelor 892
4.3. Antagonişti ai pirimidinelor 896
5. Agenţi antimitotici 899
5.1. Toxice ale fusului de diviziune 900
5.2. Inhibitori ai ADN-topoizomerazei 902
6. Antibiotice 905
7. Enzime 907
8. Alte antineoplazice 908
8.1. Derivaţi de platină 909
8.2. Derivaţi de metilhidrazină 910
9. Anticorpi monoclonali 911
10. Agenţi fotosensibilizanţi 912
11. Agenţi hormonali 912
11.1. Steroizi 912
11.2. Antagonişti ai receptorilor estrogeni 913
11.3. Antagonişti ai receptorilor androgeni 914
11.4. Inhibitori ai biosintezei hormonilor 915
11.5. Analogi de GnRH 916

XVI. CHIMIOTERAPIA ANTIVIRALĂ *(Prof. dr. F. Popescu, Conf. dr. F. D. Popescu)* 917
1. Baze virusologice 917
1.1. Virusuri 917
1.2. Clasificarea virusurilor 919
2. Baze farmacologice 920
2.1. Clasificarea agenţilor antivirali după mecanismul de acţiune 920
2.2. Clasificarea medicamentelor antivirale după structura chimică 923
2.3. Clasificarea medicamentelor antivirale după tipul de virusuri sensibile 924

3. Antivirusuri herpetice 924
3.1. Analogi nucleozidici antivirusuri herpetice 925
3.2. Analogi nucleotidici fosfonaţi antivirusuri herpetice 929
3.3. Antivirusuri herpetice – inhibitoare ale fuziunii virale 931
3.4. Analogi nucleozidici aciclici antivirus citomegalic 931
3.5. Compuşi pirofosfat organici 932
3.6. Oligonucleotide antisens 933
3.7. Inhibitori ai proteinkinazei virale 934
4. Antivirusuri gripale 934
4.1. Inhibitori ai proteinei M2 934
4.2. Inhibitori ai neuraminidazei 935
5. Antivirus sincitial respirator 936
6. Antivirusuri hepatice B şi C 938
7. Antiretrovirusuri – antiHIV 943
7.1. Baze fiziopatologice 943
7.2. Analogi nucleozidici inhibitori ai RT 943
7.3. Compuşi non-nucleozidici inhibitori ai RT 947
7.4. Inhibitori ai proteazei virale 948
7.5. Inhibitori ai fuziunii virus – celulă ţintă 951
8. Alte antivirale 952

XVII. ANTIBIOTICE ŞI CHIMIOTERAPICE ANTIMICROBIENE *(Şef lucrări dr. S. Negreş)* 955
1. Baze farmacologice 955
1.1. Definiţie 955
1.2. Clasificare 955
1.3. Spectrul antimicrobian 956
1.4. Mod de acţiune 961
1.5. Rezistenţa la antibiotice şi chimioterapice 962
1.6. Farmacocinetică 963
1.7. Farmacotoxicologie 964
1.8. Farmacoterapie 965
1.9. Asocierea AB şi CT 966
2. Peniciline 967
2.1. Baze farmacologice 967
2.2. Peniciline naturale cristalizate injectabile 971
2.3. Peniciline injectabile cu efect retard 972
2.4. Peniciline orale 974
2.5. Peniciline antistafilococice 974
2.6. Peniciline cu spectru larg 976
2.7. Peniciline cu spectru larg, active pe Pseudomonas 980
2.8. Peniciline active pe Enterobacteriacee 982
3. Cefalosporine 983
3.1. Baze farmacologice 983
3.2. Cefalosporine parenterale din generaţia I 987
3.3. Cefalosporine parenterale din generaţia a II-a 988
3.4. Cefalosporine parenterale din generaţia a III-a 991
3.5. Cefalosporine parenterale din generaţia a IV-a 993
3.6. Cefalosporine orale 994
4. Carbapeneme 996
5. Monobactami 997
6. Macrolide 998
6.1. Baze farmacologice 998
6.2. Reprezentanţi 1000
7. Lincosamide 1004

8. Aminoglicozide 1006
8.1. Baze farmacologice 1006
8.2. Aminoglicozide din generaţia I 1011
8.3. Aminoglicozide din generaţia II 1015
8.4. Aminoglicozide din generaţia III 1016
9. Glicopeptide 1017
10. AB cu spectru larg: tetracicline şi amfenicoli 1019
10.1. Tetracicline 1019
10.2. Amfenicoli 1025
11. AB polipeptidice (polimixine şi bacitracina) 1027
11.1. Polimixine 1027
11.2. Bacitracina 1029
12. Chinolone şi fluorochinolone 1030
12.1. Baze farmacologice 1030
12.2. Chinolone din generaţia I 1032
12.3. Fluorochinolone 1033
13. Sulfonamide antimicrobiene 1035
13.1. Baze farmacologice 1035
13.2. Sulfamide utilizate sistemic 1039
13.3. Sulfamide intestinale 1040
13.4. Sulfamide utilizate local 1040
13.5. Trimetoprim 1041
14. Derivaţi de nitrofuran 1042
15. Chimioterapia antimicrobiană activă în tuberculoză, lepră şi infecţii cu micobacterii atipice 1045
15.1. Chimioterapia activă în tuberculoză 1045
15.2. Chimioterapice active în lepră 1055
15.3. Chimioterapice active în infecţii produse de micobacterii atipice 1057

XVIII. CHIMIOTERAPIA ANTIMICOTICĂ *(Conf. dr. Al. Brezina)* 1059
1. Baze microbiologice şi fiziopatologice 1059
1.1. Micoze superficiale 1059
1.2. Micoze profunde (sistemice) 1061
2. Baze farmacologice 1061
2.1. Clasificarea antimicoticelor 1061
2.2. Antibiotice 1062
2.3. Azoli (Imidazoli, triazoli) 1066
2.4. Alilamine 1073
2.5. Alte structuri 1075

XIX. CHIMIOTERAPIA ANTIPARAZITARĂ *(Conf. dr. Al. Brezina)* 1079
1. Antiprotozoarice 1079
1.1. Antimalarice 1079
1.2. Chimioterapice active în tricomonază, giardioză şi amebiază 1089
1.3. Chimioterapice active în tripanosomiază, leishmanioză, pneumocistoză 1096
2. Antihelmintice 1101
2.1. Baze parazitologice 1101
2.2. Baze farmacodinamice şi farmacoterapeutice 1101

XX. ANTISEPTICE, DEZINFECTANTE ŞI PARAZITICIDE *(Conf. dr. Al. Brezina)* 1117
1. Baze farmacologice 1117
1.1. Baze farmacodinamice 1117
1.2. Farmacoterapie 1118
2. Antiseptice şi dezinfectante 1119
2.1. Substanţe oxidante 1119
2.2. Halogeni (clor, iod) şi substanţe care eliberează halogeni 1120
2.3. Alcooli 1122

2.4. Fenol şi derivaţi 1122
2.5. Aldehide 1125
2.6. Acizi 1125
2.7. Detergenţi 1126
2.8. Compuşi ai metalelor grele 1128
2.9. Coloranţi 1130
2.10. Biguanide 1131
2.11. Chinoline 1131
3. Paraziticide 1131
3.1. Hidrocarburi clorurate 1131
3.2. Esteri ai acidului fosforic şi tiofosforic 1133
3.3. Piretrine 1133
3.4. Alte structuri 1133

XXI. MEDICAMENTE ÎN SCOP DIAGNOSTIC *(Prof. dr. Gh. Ţarălungă)* 1135
1. Medii de contrast radiologic 1135
1.1. Consideraţii generale 1135
1.2. Medii de contrast pentru raze X 1135
1.3. Medii de contrast pentru imagini de rezonanţă magnetică nucleară 1141
1.4. Medii de contrast pentru ultrasunete 1144
2. Radiofarmaceutice pentru diagnostic 1145
2.1. Consideraţii generale 1145
2.2. Compuşi cu technetium Tc-99m 1146

XXII. ANTIDOTURI ÎN INTOXICAŢIILE MEDICAMENTOASE *(Prof. dr. Gh. Ţarălungă)* 1151
1. Baze toxicologice 1151
1.1. Intoxicaţia şi supradozajul medicamentos 1151
2. Principii generale de tratament 1160
3. Antidoturi 1162
3.1. Clasificare 1162
3.2. Antidoturi specifice 1163
3.3. Antidoturi nespecifice 1183

ANEXA 1 - CLASIFICAREA MEDICAMENTELOR ÎN FUNCŢIE DE MECA-NISMELE LA NIVELUL TRANSMISIILOR SINAPTICE *(Asist. univ. C.D. Marineci, Prof. dr. A. N. Cristea)* 1189

ANEXA 2 - PRODUSE MEDICAMENTOASE ÎNREGISTRATE ÎN ROMÂNIA *(Asist. univ. C.D. Marineci)* 1203

BIBLIOGRAFIE GENERALĂ 1307

INDEX (SUBSTANŢE ŞI PRODUSE MEDICAMENTOASE) 1309

PRESCURTĂRI

5-HT	=	5-hidroxitriptamină (serotonină)
AAS	=	Acid acetilsalicilic
AB	=	Antibiotic
AC	=	Adenilat ciclaza
Ac	=	Anticorp
ACH	=	Acetilcolină
ACTH	=	Hormon adrenocorticotrop
ADH	=	Hormon antidiuretic hipofizar
ADN	=	Acid dezoxiribonucleic
ADP	=	Acid adenozindifosforic
ADR	=	Adrenalină
Ag	=	Antigen
AIT	=	Accident ischemic tranzitoriu
AMP	=	Acid adenozinmonofosforic
AMP_c	=	Acid adenozinmonofosforic ciclic
APC	=	Celule prezentatoare de antigen
ARN	=	Acid ribonucleic
ATP	=	Acid adenozintrifosforic
AVC	=	Accident vascular cerebral
BAV	=	Bloc atrioventricular
Bd.	=	Biodisponibilitate
BNS	=	Boala nodului sinusal
BPCO	=	Bronhopneumonie cronică obstructivă
caps.	=	Capsule
caps. elib. prel.	=	Capsule cu eliberare prelungită
cca	=	Circa
CD	=	Markeri de suprafaţă ai celulelor sistemului imun (Cluster of differentiation)
Celule NK	=	Celule ucigaşe (natural killer)
CI	=	Contraindicaţie
Cl_P	=	Clearance plasmatic
Cl_T	=	Clearance total
CMB	=	Concentraţie minimă bactericidă
CMI	=	Concentraţie minimă inhibitorie
CoA	=	Coenzima A
compr.	=	Comprimate
compr. eff.	=	Comprimate efervescente
compr. enter.	=	Comprimate enterosolubile
compr. film	=	Comprimate filmate
compr. gastrorez.	=	Comprimate gastrorezistente
compr. mast.	=	Comprimate masticabile
compr. ret.	=	Comprimate retard
COMT	=	Catecolortometil-transferaza
Conc.	=	Concentraţie
COX	=	Ciclooxigenază
Cp.	=	Concentraţie plasmatică
CT	=	Chimioterapic
CTL	=	Limfocite T citotoxice
CV	=	Cardiovascular
CYP	=	Notarea izoformelor de citocrom P450

D	=	Durata
Da	=	Doza de atac
DA	=	Dopamină
DAB	=	Debit acid bazal
DAM	=	Debit acid maxim
DCI	=	Denumire comună internațională
DHODH	=	Dihidro-orotat dehidrogenază
Dm	=	Doza de menținere
EDRF	=	Factor endotelial relaxant (Endothelial derived relaxing factor)
EEG	=	Electroencefalogramă
EKG	=	Electrocardiogramă
emuls.	=	Emulsie
emuls. inj.	=	Emulsie injectabilă
EPA	=	Edem pulmonar acut
Fcin.	=	Farmacocinetică
Fdin.	=	Farmacodinamie
Fepid.	=	Farmacoepidemiologie
Fgraf.	=	Farmacografie
Fter.	=	Farmacoterapie
Ftox.	=	Farmacotoxicologie
g	=	Gram
G-6-PD	=	Glucozo-6-fosfatdehidrogenaza
GABA	=	Acid γ-aminobutiric
gaz inhal.	=	Gaz inhalator
GMP	=	Guanozin monofosfat
gp120	=	glicoproteina de înveliș viral 120
gp41	=	glicoproteina de înveliș viral 41
HA	=	hemaglutinina
Hb	=	Hemoglobină
HDL	=	Lipoproteine cu densitate înaltă
HIV	=	Virusul imunodeficienței umane
HLA	=	Reprezintă "harta de identitate genetică" a individului, la ființa umană (Human leucocyte antigens)
HTA	=	Hipertensiune arterială
hTA	=	Hipotensiune arterială
HTAE	=	Hipertensiune arterială esențială
HVS	=	Hipertrofie ventriculară stângă
i.a	=	Intraarterial
i.m.	=	Intramuscular
i.r.	=	Intrarectal
i.v.	=	Intravenos
IC	=	Insuficiență cardiacă
ICAM-1	=	Moleculă de aderiune intercelulară-1 (Intercellular adhesion molecule-1)
IECA	=	Inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei
IFN	=	Interferon
Ig	=	Imunoglobuline
IL	=	Interleukină
IM	=	Infarct de miocard
IMAO	=	Inhibitor de monoaminoxidaza
IMPDH	=	Inozin monofosfat dehidrogenaza
ISRS		Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei
l	=	Litru
L	=	Latenta
LAK celule	=	Celule killer activate de limfokine
LCR	=	Lichid cefalorahidian
LDL	=	Lipoproteine cu densitate mică

LFA	=	Antigen funcțional pe limfocite
LOT	=	Leziuni ale organelor țintă
LQT	=	Sindrom de QT lung (prelungit)
Ly	=	Limfocite
LyB	=	Limfocite B
LyTc	=	Limfocite T citotoxice
LyTh	=	Limfocite T helper
LyTs	=	Limfocite T supresoare
mAc	=	Anticorp monoclonal
MAO	=	Monoaminoxidază
µg	=	Micrograme
mcg	=	Micrograme
mg	=	Miligram
MHC	=	Complex major de histocompatibilitate
MIP-1	=	Proteina-1 inflamatorie a macrofagelor
ml	=	Mililitru
N.B.	=	Notă bibliografică
NA	=	Noradrenalină
NAm	=	Neuraminidază
NAV	=	Nod atrio-ventricular
ng	=	nanograme
NMDA	=	N metil D aspartat
NSA	=	Nod sino-atrial
p.o.	=	Per os
PCA	=	Patient controled analgesie
PDE	=	Fosfodiesteraza
PG	=	Prostaglandină
PLA_2	=	Fosfolipaza A_2
PLC	=	Fosfolipaza C
Po.r.	=	Potența relativă
Propr. fiz.-chim.	=	Proprietăți fizico-chimice
PS	=	Parasimpatic
PSlit	=	Parasimpatolitic
PSmim	=	Parasimpatomimetic
pulb.	=	Pulbere
pulb. eff.	=	Pulbere efervescentă
pulb. liof.	=	Pulbere liofilizată
pulb. sol. inj.	=	Pulbere pentru soluție injectabilă
RA	=	Reacții adverse
RIVA	=	Ritm idioventricular accelerat
S	=	Simpatic
s.c.	=	Subcutan
sl.	=	Sublingual
Sin.	=	Sinonim
Slit	=	Simpatolitic
Smim	=	Simpatomimetic
SNC	=	Sistem nervos central
SNV	=	Sistem nervos vegetativ
sol.	=	Soluție
sol. inj.	=	Soluție injectabilă
sol. oft.	=	Soluție oftalmică
sol. orală	=	Soluție orală
sol. perf.	=	Soluție perfuzabilă
solv.	=	Solvent
SOMH	=	Sistem oxidazic microzomial hepatic
Str. chim.	=	Structură chimică

supoz.	=	Supozitoare
susp.	=	Suspensie
T1/2	=	Timp de înjumătățire
TA	=	Tensiune arterială
TCR	=	Receptorii celulelor T
TFN	=	Factor de necroză tisulară
TGF	=	Factor de transformare a creşterii (Transforming growth factor)
TX	=	Tromboxan
u.i.	=	Unități internaționale
UD	=	Ulcer duodenal
UG	=	Ulcer gastric
ung.	=	Unguent
VCM	=	Virus citomegalic
V_D	=	Volum de distribuție
VEB	=	Virus Epstein Barr
VHB	=	Virus hepatitic B
VHC	=	Virus hepatitic C
VHS	=	Virus herpes simplex
VIP	=	Polipeptid intestinal vasoactiv
VLVL	=	Lipoproteine cu densitate foarte mică
VVZ	=	Virus varicelo – zosterian
W-P-W	=	Sindrom Wolff-Parkinson-White
XMP	=	Xantin monofosfat

I. FARMACOLOGIA SNC

Secțiunea

1. BAZE FIZIO-PATOLOGICE ŞI FARMACODINAMICE

1.1. BAZE FIZIO-PATOLOGICE

DOMENIILE COLINERGIC, ADRENERGIC, DOPAMINERGIC, SEROTONINERGIC, GABA-ERGIC, GLUTAMATERGIC, OPIOIDERGIC

(A se vedea la grupele farmacodinamice şi la nota bibliografică A.N. Cristea, 1998, cap 6).

1.2. BAZE FARMACODINAMICE

CLASIFICAREA MEDICAMENTELOR CU ACȚIUNE LA NIVELUL SNC

a) În funcție de sensul acțiunii:

- Inhibitoare SNC;
- Stimulatoare SNC;
- Modulatoare SNC.

b) În funcție de specificitatea acțiunii asupra unei anumite funcții fiziologice a SNC:

- nespecifice;
- specifice.

c) În funcție de sens, specificitate şi acțiunea farmacoterapeutică:

Nespecifice:

- în sens inhibitor: anestezice generale; hipnotice şi sedative;
- în sens stimulator: excitante SNC (corticale, bulbare, medulare).

Excitantele SNC corticale, numite şi psihostimulante, se încadrează (în sens larg) în clasa psihoanaleptice, alături de antidepresive.

Specifice:

- asupra proceselor psihice, tonusului neuro-psihic şi stării timice (=PSIHOTROPE): tranchilizante, neuroleptice, antidepresive;
- asupra proceselor psihice şi memoriei: medicația bolii Alzheimer;
- asupra funcției motorii: miorelaxante centrale, anticonvulsivante, antiparkinsoniene, medicația în coreea Huntington, medicația sclerozei laterale amiotrofice;
- asupra proceselor durerii şi sensibilității dureroase: analgezice morfinomimetice şi analgezice- antipiretice;
- asupra metabolismului neuronal, în sens reglator (neurotonice).

Clasificarea psihotropelor:

Funcție de sens:

- psiholeptice (tranchilizante, neuroleptice);
- psihoanaleptice (antidepresive);
- psihodisleptice (psihotomimetice, ca de ex. LSD).

Psihodislepticele nu sunt medicamente (ele produc experimental psihoze).

Funcţie de extinderea noţiunii, medicamentele psihotrope se clasifică în:
- Psihotrope propriu-zise (tranchilizante, neuroleptice, antidepresive);
- Psihotrope în sens larg (psihotropele propriu-zise, hipnotice şi sedative, psihostimulante).

d) În funcţie de sistemul transmisional sinaptic la nivelul căruia acţionează:

- DOMENIUL COLINERGIC:
  - Colinergicele centrale (I: boala Alzheimer);
  - Anticolinesterazice centrale (I: coreea Huntington, boala Alzheimer);
  - Anticolinergicele centrale (antiparkinsoniene, I: boala Parkinson);
- DOMENIUL ADRENERGIC:
  - Stimulatoare ale eliberării ADR şi inhibitoare ale recăptării dopaminei (psihostimulante corticale şi anorexigene, tip amfetamină);
  - Inhibitoare ale recaptării ADR (antidepresive timoleptice energizante, I: depresie);
  - IMAO şi IMAO-A selective (antidepresive timeretice, clasice şi selective moderne, I: depresie);
- DOMENIUL SEROTONINERGIC:
  - Inhibitoare ale recaptării 5-HT (antidepresive selective moderne, I: depresie);
  - Agonişti presinaptici 5-HT_{1A} = stimulatoare ale recaptării 5-HT (anxiolitice, I: sindrom anxios);
  - Antagonişti 5-HT_{2A} / antagonişti D_2 în raportul ideal > 10:1 (neuroleptice moderne, I: schizofrenie cu simptome negative);
  - Agonişti şi antagonişti 5-HT_{2C} (anorexigene şi respectiv orexigene, nestupefiante);
  - Antagonişti 5-HT_3, centrali şi periferici (antivomitive potente moderne);
- DOMENIUL DOPAMINERGIC:
  - Dopaminergice (antiparkinsoniene, I: boala Parkinson);
  - IMAO-B selectivi (antiparkinsoniene selective moderne, I: boala Parkinson);
  - Antagonişti D_2 / antagonişti 5-HT_2 în raportul > 1:1 (neuroleptice clasice, I: schizofrenie cu simptome pozitive "floride", boala Huntington).
- DOMENIUL GABA-ERGIC:
  - Agonişti postsinaptici GABA-A
    - tranchilizante benzodiazepinice (I: nevroză);
    - hipnotice: benzodiazepine, barbiturice, ciclopirolone şi imidazopiridine (I: insomnie);
    - anticonvulsivante: benzodiazepine şi barbiturice (I: epilepsie);
    - anestezice generale: barbiturice şi benzodiazepine;
  - Agonişti hetero-sinaptici GABA-B (miorelaxante, I: miotonie);
  - Inhibitori GABA-T (anticonvulsivante, tip valproat);
- DOMENIUL GLUTAMAT-ERGIC:
  - Glutamat-ergice (neurotonice);
  - Antiglutamatergice (I: scleroza laterală amiotrofică).
- DOMENIUL GLICIN- ERGIC:
  - Antagonişti ai receptorilor glicinei (excitante medulare, tip stricnină);
- DOMENIUL PURINERGIC:
  - Antagonişti PI - A1 (excitante corticale, tip cafeină);
- DOMENIUL OPIOID-ERGIC:
  - Agonişti μ şi / sau k (analgezice morfinomimetice).
  - Antagonişti μ
    (antidoturi, I: intoxicaţia acută cu morfinomimetice).

2. ANESTEZICE GENERALE

2.1. BAZE FARMACOLOGICE

2.1.1. Definiţie

Anestezie - etimologie: grec. an = fără, aisthesis = senzaţie.

Anestezicele generale sunt inhibitoare SNC nespecifice, care, la dozele terapeutice, produc:
- deprimarea descendentă progresivă a segmentelor SNC, în ordinea inversă apariţiei filogenetice (scoarţa emisferelor cerebrale, centrii subcorticali, măduva spinării),
- cu suprimarea progresivă a următoarelor funcţii ale SNC (sensibilitate, cunoştinţă, motilitate voluntară şi reflexă), temporară şi reversibilă în ordine inversă.

La doze toxice şi letale, deprimarea avansează la bulb, cu inhibarea centrilor vitali bulbari (respirator şi vasomotor) şi *moarte prin oprirea respiraţiei.*

Proprietăţile unui anestezic general ideal sunt:
- maniabilitatea;
- siguranţa utilizării (referitor la proprietăţile fizico - chimice şi la toxicitatea metaboliţilor);
- inducţia anesteziei şi trezirea din anestezie, rapide;
- durata anesteziei, în funcţie de intervenţia chirurgicală;
- relaxarea musculară;
- absenţa interacţiunilor nefaste, cu medicamentele asociate în tehnica anesteziei;
- trezirea rapidă şi fără sechele;
- absenţa toxicităţii pe termen lung.

Deoarece nu există un anestezic general ideal, se asociază adjuvanţi ai anesteticelor, în cadrul tehnicilor de anestezie (punctul 2.1.4.).

2.1.2. Clasificare

În funcţie de calea de administrare, proprietăţi fizico-chimice şi structură chimică:

a) Anestezice generale administrate prin *inhalaţie:*
- Gazoase: protoxid de azot; ciclopropan (hidrocarbură ciclică);
- Lichide volatile:
  - eteri (eter dietilic);
  - hidrocarburi halogenate (halotan)
  - eteri halogenaţi (enfluran, isofluran, desfluran, metoxifluran, sevofluran);

b) Anestezice generale administrate *i.v.:*
- Barbiturice: tiopental, tiobutabarbital, tiamilal, hexobarbital, metohexital (utilizate ca săruri de sodiu);
- Benzodiazepine (derivaţi 1,2-inelaţi - 1,4-benzodiazepine: midazolam);
- Alte structuri: ketamina, propanidid, propofol, etomidat.

Structurile chimice sunt foarte diferite, dar toate au o proprietate fizică comună: lipofilie înaltă (coeficient de partiţie lipide / apă, foarte mare).

Medicaţie adjuvantă anestezicelor generale:
- Medicaţie preanestezică: anticolinergice (previn hipersecreţia salivară şi bronşică, antagonizează efectele nedorite cardiovasculare ale anesteticelor), antiemetice (previn greaţa şi voma postchirurgicală), barbiturice (inducţia rapidă a anesteziei), benzodiazepine (profilaxia anxietăţii), opioide (reduc sensibilitatea dureroasă şi potenţează acţiunea analgezică a anesteticului general);
- Miorelaxante sau curarizante (relaxarea muşchilor striaţi pe parcursul actului chirurgical, în cazul în care anesteticul utilizat nu induce o miorelaxare suficientă).

2.1.3. Farmacodinamie

2.1.3.1. Mecanism de acţiune

Segmentele SNC importante pentru acţiunea anestezică generală sunt: cortexul cerebral şi sistemul reticulat ascendent activator. S-a demonstrat că cele mai sensibile regiuni sunt: nucleii talamici de releu senzorial şi regiunile corticale de proiecţie a acestora (Angel A., 1993). Anestezicele generale acţionează la nivelul membranei celulare, interacţionând cu lipidele şi proteinele membranare (teoriile anesteziei generale).

Mecanismul comun este mecanismul electrofiziologic: hiperpolarizare cu inhibiţie neuronală. În acest mecanism, lipofilia înaltă a anestezicelor generale joacă un rol important.

Mecanismele, la nivel celular - molecular, pot fi:

- creşterea influxului membranar de ion Cl^-, prin favorizarea deschiderii canalelor de clor, consecinţă a activării transmisiei inhibitoare GABA, prin stimularea unor situsuri specifice de pe complexul receptor activat de GABA; ex. barbituricele, benzodiazepinele şi alte anestezice generale i.v. (ca etomidat şi propofol), precum şi anestezice inhalatorii (ca halotan şi isofluran);
- scăderea permeabilităţii canalelor de $Na^+/K^+/Ca^{2+}$, consecinţă a inhibării transmisiei excitatoare glutamat-ergice, prin antagonism pe receptorii NMDA activaţi de acidul glutamic; ex. ketamina.
- creşterea influxului membranar de ion Cl^-, prin favorizarea deschiderii canalelor de clor, consecinţă a activării transmisiei inhibitoare glicinergice, prin stimularea receptorilor inhibitori ai glicinei; ex. anestezicele inhalatorii (Mihic S. J.. şi colab., 1997) şi unele anestezice generale intravenoase (Pistis M. şi colab. 1997, Mascia M.P. şi colab. 1996);
- deschiderea canalelor de K^+; ex. anestezicele generale inhalatorii, care activează canalele de K^+ de tip 4TM/2P, subtipurile TASK-1 (halotan, isofluran), TASK-2 (halotan, isofluran, enfluran, desfluran, cloroform), TASK-3 (halotan), TREK-1 (cloroform, halotan, isofluran), TREK-2 (cloroform, halotan, isofluran) (Alexander S.P.H. şi colab., 2001).

Canalele de K^+ tip 4TM/2P subtip $TASK_{1-3}$ sunt:
- constitutiv active; neinactivabile;
- insensibile la voltaj;
- inhibate de H^+ extracelular.

Canalele de K^+ tip 4TM/2P subtip $TREK_{1-2}$ sunt:
- activate prin H^+ intracelular;
- activate prin acid arahidonic şi alţi acizi graşi nesaturaţi extracelulari;
- inhibate de activatori ai PKA (Alexander S.P.H. şi colab., 2001).

Teoria lipidică

Teoria lipidică evidenţiază directa corelaţie între potenţa anestezică şi solubilitatea în lipide a compuşilor organici anestezici, foarte diverşi ca structură chimică (corelaţia Overton - Meyer; cit. Rang H.P. şi colab., 1999).

Solubilitatea în lipide este măsurată în *coeficientul de partiţie lipide - apă* sau *lipide - gaz*, coeficient ce reflectă repartiţia în lipidele membranare, în relaţie direct proporţională.

Teoria proteică

Teoria proteică subliniază faptul că anestezicele generale pot interacţiona nu numai cu lipidele membranare ci şi cu domeniile hidrofobe ale proteinele membranare funcţionale, de la nivelul canalelor ionice membranare modulate de receptori (Franks N.P. şi Lieb W. R., 1994). S-a demonstrat inhibiţia receptorilor excitatori pentru glutamat, acetilcolină, serotonină, precum şi stimularea receptorilor inhibitori pentru GABA şi glicină (Mihic S.J., Wick M.J. şi colab., 1997).

2.1.3.2. Fazele anesteziei generale (narcozei)

I. *Perioada de inducţie*

I.1. Faza de analgezie
- inhibiţia centrilor corticali de integrare ai durerii, din zona somestezică, lobul parietal;
- suprimarea perceperii durerii;
- durează din momentul administrării, până la dispariţia cunoştinţei.

I.2. Faza de excitaţie
- consecinţă a inhibiţiei centrilor corticali şi eliberarea de sub control a centrilor motori subcorticali;
- se manifestă cu: midriază, mişcări automate şi intense ale globilor oculari, miotonie; tahicardie, HTA, respiraţie neregulată (ritm şi amplitudine);
- durează din momentul pierderii cunoştinţei, până la instalarea respiraţiei regulate automate şi abolirea reflexelor palpebrale;
- este o fază nedorită, neplăcută pentru pacient şi medic şi în care se produc majoritatea accidentelor şi deceselor prin anestezie generală.

II. *Perioada de anestezie generală propriu-zisă*

II.1. Faza de somn superficial
- deprimarea cuprinde centrii subcorticali şi se extinde spre măduva spinării;
- durează de la abolirea reflexelor palpebrale, până la încetarea mişcării automate de rotire a globilor oculari.

II.2. Faza de somn profund
- deprimarea cuprinde măduva spinării,
- cu abolirea unor reflexe (corneean, cutanat) şi diminuarea altora (reflexul peritoneal);
- globii oculari ficşi, midriază uşoară;
- TA şi puls relativ normale;
- respiraţia regulată, dar de amplitudine mai scazută;
- miorelaxare de intensitate variabilă, funcţie de substanţă.
- durează de la fixarea globilor oculari, până la apariţia pulsului accelerat.

II.3. Faza de alarmă (pretoxică)
- diminuarea progresivă a respiraţiei toracice, cu menţinerea mişcărilor respiratorii abdominale; reflexe absente; pulsul accelerat; midriază; miorelaxare intensă.

III. *Perioada toxică*

Are o singură fază (de supradozare):
- paralizie bulbară, cu inhibiţia centrilor vitali bulbari (respirator şi vasomotor); cu oprirea respiraţiei, hTA şi colaps;
- toate reflexele abolite; puls imperceptibil; midriază intensă; pielea palidă, rece şi umedă;
- relaxarea sfincterelor, cu golirea vezicii urinare şi rectului;
- automatismul inimii păstrat câteva minute după oprirea respiraţiei;
- după oprirea respiraţiei, la 1 - 5 minute, survine moartea.

În cazul opririi respiraţiei automate, trebuie intervenit de urgenţă cu respiraţie artificială.

Fazele narcozei diferă ca durată şi viteză de succesiune, funcţie de următorii factori:
- anestezicul general (de exemplu, la eter, fazele sunt bine delimitate; la protoxidul de azot, faza de excitaţie este marcată de acces de râs);
- calea de administrare;
- pacient, cu excitabilitatea particulară;
- tehnica de anestezie (preanestezie, anestezie potenţată).

Revenirea din narcoză:
- se produce după întreruperea administrării unei doze terapeutice;
- revenirea la starea funcţională normală a segmentelor SNC (refluxul) se produce în ordinea inversă avansării narcozei;
- viteza de revenire depinde de durata narcozei şi de anestezic, astfel: după gaze, în câteva minute; după lichide volatile, funcţie de volatilitatea acestora (ex. după eterul etilic, în cca 1/2h).

2.1.4. Farmacoterapie

Indicaţii:
- intervenţii chirurgicale;
- endoscopie.

Metode şi tehnici de anestezie:

➢ *Inducţia anesteziei*

Se face cu anestezice generale cu inducţie rapidă:
- i.v.: barbiturice, benzodiazepine (midazolam, diazepam), ketamina;
- inhalator: eter, protoxid de azot.

➢ *Preanestezie*

Constă în administrarea înainte de anestezicul general a unor medicamente "preanestezice", în scopul:
- scăderii excitabilităţii SNC şi SNV, cu diminuarea dozei de anestezic general şi riscului;
- scurtării perioadei de inducţie şi fazei de excitaţie (de ex. la eter şi protoxidul de azot);
- antagonizării unor efecte nedorite ale anestezicelor generale (hipersecreţia bronşică de iritaţie, la eter; spasmul laringian, la ciclopropan şi barbiturice).

Medicamentele utilizate în preanestezie:
- deprimante SNC (hipnotice, tranchilizante);
- analgezice (morfinomimetice);
- antivomitive (fenotiazine);
- parasimpatolitice (atropina, scopolamina).

Parasimpatoliticele (atropina, scopolamina) atenuează unele reacţii adverse provocate de intubaţie şi/sau anumite anestezice generale, cum sunt: hipersecreţia bronşică şi salivară (produsă de intubaţie, eter şi ketamină), spasmul laringian şi bronşic (declanşat de tiopental şi ciclopropan), bradicardia şi hipotensiunea intraoperatorie (favorizată de halotan, propofol).

➢ *Anestezie potenţată*

Constă în administrarea unui amestec de litice SNV ("cocktail litic"), în scopul scăderii metabolismului bazal şi reducerii astfel a dozelor de anestezic general, până la doza care singură produce numai pierderea sensibilităţii dureroase şi a cunoştinţei. Se asigură astfel o anestezie eficientă şi sigură.

Medicamentele utilizate în "cocktail litic":
- curarizante;
- neuroleptice fenotiazine (clorpromazina), etc.

Tehnicile de inducere, de preanestezie sau anestezie potenţată permit ulterior intubarea traheală, pentru administrarea anestezicelor generale pe cale inhalatorie, în circuit închis sau semiînchis, în scopul menţinerii anesteziei generale.

➢ *Neuroleptanalgezie*

Este o tehnică de anestezie pe cale i.v., care realizează o "anestezie vigilă", în care:
- starea de cunoştinţă este păstrată,
- dar cu pierderea sensibilităţii dureroase şi reacţiei la durere,
- şi cu o stare de indiferenţă ("mineralizare").

Constă în asocierea:
- analgezic morfinomimetic puternic (fentanil),
- cu un neuroleptic incisiv, cu structură de: butirofenone (droperidol); tioxantene (clorprotixen); azafenotiazine (protipendil).

Indicaţia neuroleptanalgeziei: în chirurgia modernă, la toate vârstele.

Precauţie: la copii mici, astmatici, cezariană (impusă de deprimarea respiratorie indusă de analgezicul morfinomimetic).

2.1.5 Farmacotoxicologie şi farmacoepidemiologie

RA sunt de tip *efecte secundare*, datorate:
- altor acţiuni farmacodinamice ale anestezicelor generale;
- medicamentelor asociate în preanestezie sau anestezia potenţată;
- farmacoterapiei anterioare anesteziei.

Sindromul anticolinergic central:

Apare în faza postanestezică (cu o *frecvenţă de maxim 1 %).*

Poate fi indus de medicamente cu acţiune anticolinergică:
- anestezice generale (protoxid de azot, ketamina);
- medicamente din preanestezie sau anestezia potenţată (atropina, neuroleptice fenotiazine şi difenilbutilpiperidine, tranchilizante ca hidroxizina şi antihistaminice H_1).

Se manifestă prin:
- efecte centrale (dezorientare, halucinaţii, delir, incoordonare motorie, deprimarea respiraţiei, hipertermie);
- efecte periferice (tahiaritmii, scăderea peristaltismului digestiv, retenţie de urină, midriază).

Tratament: anticolinesterazice cu difuziune în SNC (fizostigmina, 2 mg i.v. lent).

Farmacoterapia ce trebuie întreruptă înainte de anestezie:

Anumite grupe farmacodinamice şi medicamente interacţionează cu anestezicele generale şi pot provoca accidente. Ele trebuiesc cunoscute şi întrerupte, la un anumit interval de timp, diferit, înainte de anestezie. Astfel:

a) la hipertensivi, reserpina se întrerupe cu 2 - 3 săptămâni înainte;
b) la diabetici, se întrerupe antidiabeticul oral; dacă este strict necesar, se înlocuieşte cu insulina;
c) anticoagulantele orale se înlocuiesc cu heparina (mai maniabilă şi care are antidot de urgenţă: protamina);
d) În profilaxia cu AB înainte de actul chirurgical, trebuie avut în vedere efectul blocant neuromuscular al unor AB (aminoglicozide, polimixina B, colistina), ce potenţează efectul curarizantelor; dacă este obligatorie asocierea, se reduc dozele de curarizant.

2.1.6. Interacţiuni

Sinergism:
- anestezicele generale cu deprimantele SNC (potenţarea deprimării SNC);
- anestezicele generale cu salureticele (potenţarea deprimării SNC, datorită hiponatremiei);
- anestezicele generale cu antihipertensivele (tendinţa la hTA; se monitorizează TA);
- antibiotice blocante neuromusculare (aminozide) potenţează efectul miorelaxant al curarizantelor şi al unor anestezice generale (eter, halotan);
- unele anestezice generale (ciclopropan, halotan) cu S mim (ADR) (creşterea excitabilităţii miocardului, cu fibrilaţie ventriculară fatală);
- anestezice generale asociate cu AB profilactic şi cu stresul chirurgical (potenţarea acţiunii imunodepresive).

2.2. ANESTEZICE GENERALE INHALATORII

2.2.1. Baze farmacologice

Propr. fiz.-chim.:

Starea fizică: gaze sau lichide volatile. Unele sunt explozibile (ciclopropan, eterul etilic) şi din acest considerent asociat şi cu dezavantaje farmacologice, nu se mai utilizează.

Solubilitatea ridicată în lipide este o caracteristică comună pentru toate anestezicele inhalatorii, permiţând o difuziune ridicată prin bariera hematoencefalică, cu o distribuire rapidă în creier. La extreme se situează: halotanul, cu lipofilia detaşat cea mai înaltă şi respectiv protoxidul de azot, cu cea mai mică. Această situare extremă, pe scara valorilor coeficienţilor de partaj lipide - apă (L/A) (tabelul I.1.), este în corelaţie cu capacitatea şi durata de stocare în ţesutul adipos şi explică diferenţele în privinţa revenirii din anestezie, justificând starea psihică reziduală prelungită după revenirea din anestezie, pentru halotan.

2.2.1.1. Farmacocinetică

Calea de administrare este cea inhalatorie. Absorbţia şi eliminarea au loc la nivelul epiteliului alveolar, ce realizează o foarte mare suprafaţă schimb. Distribuirea este bifazică: distribuire în creier într-o primă fază şi redistribuire în celelalte ţesuturi în a doua fază. Biotransformarea este o etapă de importanţă mică pentru epurarea anestezicelor inhalatorii şi respectiv pentru revenirea din anestezie, dar contribuie la toxicitatea anestezicelor generale, prin metaboliţii toxici formaţi (punctul 2.2.1.3.).

Biotransformarea conduce la două tipuri de metaboliţi, toxici:

- Toxici hepatici: compuşi organici ce pot forma legături covalente cu proteine membranare hepatice (de ex.: prin biotransformarea oxidativă a halotanului apar: trifluoroetanol, acid trifluoroacetic şi radicalul liber clorotrifluoretil format în condiţii de hipoxie);
- Toxici renali: fluoruri toxice la nivelul tubilor renali, apărute prin biotransformarea anestezicelor fluorurate cum sunt halotanul şi metoxifluranul.

Cinetica anestezicelor generale inhalatorii (vitezele de absorbţie, distribuire şi eliminare) determină vitezele de inducţie a anesteziei şi de revenire din anestezie şi depinde de următorii factori:

- presiunea parţială sau concentraţia relativă în aerul inspirat;
- proprietăţile anesteziculuí: solubilitatea în sânge şi solubilitatea în lipide;
- factori fiziologici: ventilaţia pulmonară, fluxul sanguin pulmonar, debitul sanguin la nivelul ţesuturilor.

Starea de echilibru se realizează când presiunea parţială a anesteziculuí în fiecare compartiment al organismului atinge presiunea parţială a anesteziculuí în amestecul inhalat.

Coeficientul de partiţie sânge - gaz este raportul între concentraţia anesteziculuí în sânge şi concentraţia în amestecul gazos, la starea de echilibru şi depinde direct de solubilitatea anesteziculuí în sânge. Acest coeficient este determinant atât pentru inducţia anesteziei cât şi pentru revenirea din anestezie, ambele fiind cu atât mai rapide cu cât coeficientul de partiţie sânge - gaz este mai mic, respectiv solubilitatea în sânge a anesteziculuí este mai mică.

Solubilitatea sanguină creşte în ordinea: protoxid de azot > izofluran > enfluran > halotan. Pentru protoxidul de azot, cantitatea ce se dizolvă în sânge fiind mică, presiunea parţială în sânge creşte repede şi atinge repede (în circa 20 minute) valoarea de 90% din presiunea parţială în amestecul de gaze inhalat. Astfel se explică inducţia şi revenirea din anestezie mai rapide pentru protoxidul de azot, comparativ cu halotanul care este mult mai solubil în sânge.

Coeficientul de partiţie ulei - gaz exprimă solubilitatea anesteziculuí în lipide şi influenţează cinetica distribuţiei în organism, inducţia şi revenirea din anestezie.

Creierul are o perfuzie sanguină înaltă iar, datorită lipofiliei ridicate, permeabilitatea prin bariera hemato - encefalică este ridicată pentru anestezicele generale. De aceea, concentraţia anesteziculuí în creier atinge rapid concentraţia din sângele arterial.

Ţesutul adipos este slab perfuzat şi din acest motiv, cu toată lipofilia înaltă a anestezicelor, distribuirea în ţesutul adipos este târzie şi nu permite realizarea echilibrului cu sângele arterial, pe parcursul duratei obişnuite a anesteziei.

O solubilitate ridicată în lipide, exprimată printr-un coeficient înalt de partiţie ulei - gaz, este corelată cu o revenire totală întârziată din anestezie. Astfel, halotanul, care are o solubilitate ridicată în lipide, se acumulează treptat în ţesusutul adipos şi poate produce o stare de mahmureală, după utilizarea pentru o operaţie de lungă durată.

Corelaţia coeficienţilor de partiţie sânge - gaz şi ulei - gaz cu inducţia şi revenirea din anestezie este prezentată în tabelul I.1.

TABELUL I.1.

Proprietăţile fizice şi farmacocinetice ale unor anestezice generale inhalatorii (după Goodman-Gilman's, 2001; Stroescu 2001; modificat)

Anestezicul general	*Coeficient de partiţie (la 37° C)*			*Presiunea de vapori (mmHg la 20° C)*	*Concentraţia de vapori maximă (%). la 20°C*	*MAC* % (la 1 atm)*
	sânge/ gaz	*creier/ sânge*	*lipide/ sânge*			
Halotan	2,3	2,9	51	243	32	0,75
Izofluran	1,4	2,6	45	250	33	1,2
Enfluran	1,8	1,4	36	175	23	1,6
Sevofluran	0,65	1,7	48	160	21	2,0
Desfluran	0,45	1,3	27	664	87	6,0
Protoxid de azot	0,47	1,1	2,3	gaz	gaz	105**

* MAC = concentraţia alveolară minimă

** O valoare a MAC % peste 100% indică necesitatea unor condiţii hiperbare pentru a atinge un MAC de 1

2.2.1.2. Farmacodinamie

Potenţa anestezicelor generale inhalatorii este măsurată în unităţi MAC. ***MAC*** este concentraţia alveolară minimă de gaz, ce previne motilitatea ca reacţie la o incizie chirurgicală standard, pentru 50 % dintre pacienţi. MAC este exprimată procentual (procentul de gaz dintr-un amestec).

Potenţa variază invers proporţional cu MAC. Astfel: anestezicele potente, cum este halotanul, au MAC mic, comparativ cu un anestezic mai puţin potent, ca protoxidul de azot, care are MAC foarte mare (tabelul I.1.).

Alţi parametri ce pot exprima potenţa anestezică sunt:

- *MAC awake* (supresia răspunsului la comanda verbală) este concentraţia alveolară minimă, la care se pierde capacitatea de a răspunde la comanda verbală, la 50 % din pacienţi.
- *CE 50* (supresia memoriei) este concentraţia alveolară la care este suprimată capacitatea de memorare, la 50 % din pacienţi.

MAC > MAC awake > CE 50 (memorie)

Doza anestezică relativă este apreciată ţinând seama de *produsul:*

MAC x coeficientul de partiţie sânge - gaz

Potenţa (în raport invers cu MAC) este:

- înaltă, la metoxifluran, halotan;
- medie, la eter, enfluran, isofluran;

- mică, la sevofluran, desfluran;
- extrem de mică, la protoxidul de azot.

Inducţia şi revenirea din anestezie sunt:
- rapide, la protoxid de azot, desfluran, sevofluran;
- medii, la halotan, enfluran, isofluran;
- lente, la eter.

2.2.1.3. Farmacotoxicologie

RA raportate pentru anestezicele generale inhalatorii sunt de tip:
- efecte secundare: cardiovasculare şi respiratorii;
- efecte toxice: toxicitate renală (provocată de fluorurile rezultate din biotransformare);
- efecte idiosincrazice: hepatotoxicitate (provocată de metaboliţi) şi hipertermie malignă.

RA cardiovasculare, produse de anestezicele halogenate, constau în:
- deprimare cardiovasculară, cu reducerea debitului cardiac şi hipotensiune arterială, consecinţă a unei acţiuni directe deprimantă miocardică şi a acţiunii de tip anestezic general (marcată la halotan);
- disritmii cardiace (extrasistole ventriculare), prin sensibilizare la adrenalină (fenomen obişnuit la halotan).

În cazul unei hipersecreţii crescute de adrenalină sau la asociere cu simpatomimetice, există riscul de precipitare a fibrilaţiei ventriculare (risc major la halotan).

Excepţie face protoxidul de azot, la care apare o tendinţă spre hipertensiune arterială, ca o consecinţă a stimulării simpatice (de durată scurtă, circa 10 minute).

Deprimare respiratorie (deprimarea reflexelor respiratorii) pronunţată, cu creşterea Pco_2 arterial, provoacă toate anestezicele inhalatorii halogenate. Isofluranul antrenează o stimulare iniţială.

Toxicitatea hepatică este raportată la halotan (risc crescut) şi enfluran (risc redus). Incidenţa este rară (0,1‰ la halotan), dar apare la câteva zile de la anestezie, sub forma unui sindrom grav ce se manifestă cu febră, greaţă, vomă, icter, necroză hepatică şi mortalitate (în 30 - 60% din cazuri). Riscul este crescut la administrări repetate. Responsabili de hepatotoxicitate sunt metaboliţii rezultaţi din biotransformarea oxidativă a halotanului (trifluoroetanol, acid trifluoroacetic, radicalul liber clorotrifluoretil format în condiţii de hipoxie). Etiologia pare a fi de natură idiosincrazică, deoarece s-a pus în evidenţă o particularitate genetică a membranelor hepatocitare, care le face sensibile la metaboliţii halotanului, cu precădere în condiţii de hipoxie.

Hipertermia malignă poate fi provocată de către anestezicele halogenate (halotan, enfluran), la un grup foarte restrâns de indivizi (de ex. în 0,05 ‰ cazuri, la halotan), dar apare ca un sindrom grav ce se manifestă prin creşterea dramatică a temperaturii, acidoză şi rigiditate musculară, cu evoluţie posibilă spre letalitate. Hipertermia malignă poate fi provocată şi de blocantele neuromusculare. Curarizantul suxametoniu favorizează fenomenul. Etiologia pare a fi de natură idiosincrazică, fiind transmisă ereditar şi datorată unei mutaţii în gena (cunoscută ca receptorul ryanodin), care codifică canalele de calciu ce controlează eliberarea ionului calciu din reticulul sarcoplasmic. Tratamentul se face cu miorelaxantul dantrolen (ce blochează aceste canale de calciu), pe măsură ce halotanul este retras.

Toxicitatea renală, la nivelul tubilor renali, este provocată de metaboliţii fluorură, rezultaţi prin biotransformarea anestezicelor fluorurate, ca halotan şi metoxifluran. Manifestarea clinică constă în deficit de concentrare a urinei, cu poliurie, deshidratare, hipernatriemie, hipercreatininemie şi creşterea ureei în sânge. Apare la doze mari sau utilizare prelungită. Factorii favorizanţi sunt: insuficienţa renală, vârsta înaintată, asocierea cu medicamente nefrotoxice (antibiotice aminoglicozide etc). Toxicitatea renală crescută a restrâns utilizarea metoxifluranului la intervenţiile obstetricale.

2.2.1.4. Farmacoterapie, farmacografie

Anestezicele inhalatorii utilizate în prezent sunt: protoxid de azot, halotan, isofluran, enfluran, desfluran, sevofluran. Nu se mai utilizează: ciclopropanul (explozibil, potenţial mare aritmogen prin sensibilizarea catecolaminergică a miocardului), eterul (exploziv, foarte iritant, complicaţii respiratorii şi greaţă postoperatorie) şi metoxifluranul (toxicitate crescută renală).

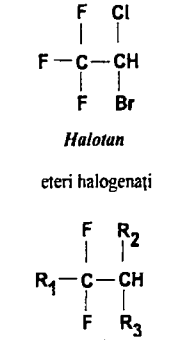
Protoxidul de azot are potenţă mică şi de aceea este utilizat în combinaţie cu alte anestezice de inhalaţie.

De elecţie:
- în pediatrie: halotanul (deoarece nu prezintă hepatotoxicitate la copil şi are miros plăcut);
- la astmatici: halotanul (deoarece relaxează muşchii netezi bronşici).

Avantaje terapeutice (comparaţie):
- inducţie rapidă (protoxid de azot, desfluran, sevofluran);
- revenire rapidă (protoxid de azot, desfluran, sevofluran);
- analgezie bună (protoxid de azot, eter);
- miorelaxare bună (eter, isofluran);
- absenţa sensibilizării cordului la adrenalină (izofluran, desfluran, sevofluran);

Dezavantaje terapeutice (comparaţie):
- anestezie incompletă (protoxidul de azot se utilizează în combinaţie cu alt anestezic);
- absenţa miorelaxării (protoxid de azot);
- sensibilizarea miocardului la catecolamine, aritmii (halotan);
- hipotensiune arterială, scăderea fluxului sanguin hepatic şi renal (halotan);
- hepatotoxicitate la utilizare repetată (halotan);
- risc de nefrotoxicitate (metoxifluran, sevofluran);
- hipertermie malignă (halotan, enfluran);
- potenţial convulsivant, în perioadele de inducţie şi de revenire din anestezie (enfluran);
- exacerbarea ischemiei miocardice, la pacienţii cu boală coronariană (isofluran);
- iritaţia tractului respirator, cu greaţă şi vomă sau tuse şi bronhospasm (eter şi respectiv desfluran).

Administrarea anestezicelor, în amestec cu oxigenul, se face inhalator, pe mască deschisă sau prin tehnici semiînchise sau închise.



Denumirea	R_1	R_2	R_3
Desfluran	F—	F—	F, CH—O—, F
Enfluran	F, CH—O—, F	Cl—	F—
Isofluran	F—	Cl—	F, CH—O—, F
Metoxifluran	H_3C—O—	Cl—	Cl—
Sevofluran	F—	F_3C—	F—CH_2—O—

Fig. I.1. Structurile chimice ale principalelor anestezice generale inhalatorii: protoxid de azot, hidrocarburi halogenate şi eteri halogenaţi

2.2.2. Gaze

PROTOXID DE AZOT

Sin.: N_2O, Gaz ilariant.

Fdin. şi Fter.:

Analgezic mai potent decât anestezic general.

Inducţie scurtă (2 - 4 min), dar cu o *fază de excitaţie* bine marcată (prin *crize de râs* şi agitaţie motorie). Revenire rapidă (1 - 4 min.).

Indicat: în *inducţia anesteziei generale.*

Ftox.: efect imunosupresiv (*deprimare medulară*) şi anemie, la utilizare prelungită sau repetată.

2.2.3. Eteri nehalogenaţi

ETERUL ETILIC

Fdin. şi Fter.:

Perioada de *inducţie lungă, (fază de excitaţie lungă),* în lipsa preanesteziei (15 - 20 min.).

Trezirea din narcoză, cca 30 min. (20 - 40 min).

Efect analgezic, miorelaxant central şi *curarizant antidepolarizant* (antagonizat de neostigmină).

Indicaţie: ca anestezic general, la cardiaci şi hepatici (nu are efecte deprimante cardiace şi toxice hepatice). Actualmente nu se mai utilizează decât in lipsa altor anestezice.

Ftox şi Fepid.:

Efect *iritant pe mucoase* şi provoacă hipersecreţie în căile respiratorii, greaţă şi vomă postoperatorie. Se combate prin *atropină, în preanestezie.*

CI: astmatici şi boli pulmonare;

Risc de explozie.

2.2.4. Derivaţi halogenaţi

HALOTAN

Fcin.:

Redistribuire masivă în ţesutul adipos, datorită lipofiliei înalte, dar lentă, corespunzătoare perfuziei slabe a acestui ţesut. Consecinţe: *stocarea în ţesutul adipos,* cu *efecte reziduale prelungite după revenirea din anestezie..*

Biotransformare semnificativă (cca. 30%), la nivel hepatic, prin oxidare, cu formare de bromură, clorură şi *metaboliţi organici hepatotoxici*: trifluoroetanol, acid trifluoroacetic şi radicalul liber clorotrifluoretil format în condiţii de hipoxie.

Fdin. şi Fter.:

Potenţă anestezică mare, comparativ cu eterul şi cu celelalte anestezice inhalatorii halogenate (conform valorilor MAC; tabelul I.1.).

Perioada de inducţie scurtă (3-5 min.). Trezirea din narcoză, relativ rapidă (5-10 min.), dar cu efecte reziduale prelungite (*stare de" mahmureală"*).

Efect *miorelaxant bun.*

Relaxează muşchii netezi bronşici, fiind util la astmatici.

Utilizare curentă. *De elecţie în pediatrie,* deoarece. nu prezintă hepatotoxicitate la copil şi are miros plăcut.

Ftox. şi Fepid.

Deprimă respiraţia (reflexele respiratorii).

Deprimă inima cu bradicardie, scăderea debitului cardiac, hTA şi reducerea debitului sanguin hepatic şi renal.

Creşte excitabilitatea cardiacă, cu tendinţă la *aritmii.* Există riscul de precipitare a fibrilaţiei ventriculare, în cazul unei hipersecreţii crescute de adrenalină sau la asociere cu simpatomimetice.

Prezintă risc crescut de *hepatotoxicitate*, la utilizare repetată (prin metaboliţii organici); cazuri rare (0,1 ‰), dar cu evoluţie gravă şi mortalitate în 30-50 % din cazuri.

Hipertermie malignă, cu rigiditate musculară, în cazuri rare (0,05 ‰), dar cu evoluţie dramatică spre letalitate. Tratament cu dantrolen.

ENFLURAN

Profil farmacologic similar halotanului. Are utilizare largă.

Avantaje:

- inducţie şi revenire, mai rapide (acumulare mai redusă în ţesutul adipos);
- relaxare musculară mai bună;
- risc mai scăzut de aritmii şi sensibilizare la catecolamine mai redusă;
- biotransformare mai redusă, cu risc mai mic de hepatotoxicitate.

Dezavantaje:

- biotransformare (2%) la fluorură, excretată renal; *CI: în insuficienţa renală;:*
- *risc slab de convulsii,* deoarece provoacă excitaţie SNC, la o doză de două ori mai mare decât MAC şi chiar la doze mai mici, dacă hiperventilaţia reduce presiunea arterială a CO_2 ; *CI: antecedente convulsive.*

ISOFLURAN

Profil farmacologic similar enfluranului. Are utilizare largă.

Avantaje:

- moleculă extrem de stabilă, cu metabolizare redusă ---> toxicitate hepatică şi renală scăzută;
- absente potenţialul aritmogen şi sensibilizarea miocardului la catecolamine;
- absenţa potenţialului epileptogen caracteristic enfluranului.

Dezavantaje:

- risc de precipitare a *ischemiei miocardice,* la pacienţi cu boală coronariană.

DESFLURAN

Profil farmacologic similar isofluranului. Util în chirurgia ambulatorie, datorită inducţiei şi revenirii rapide (comparabile cu protoxidul de azot).

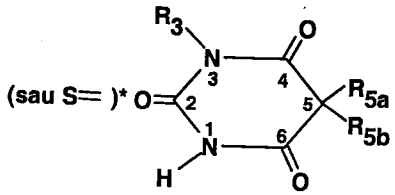
Dezavantaj: iritarea tractului respirator, cu tuse şi bronhospasm.

2.3. ANESTEZICE GENERALE I.V.

Anestezicele generale intravenoase sunt utilizate pentru inducerea rapidă a anesteziei, care este ulterior menţinută cu un anestezic general inhalator. Injectarea trebuie făcută lent.

Potenţa anestezică este măsurată pentru anestezicele i.v., în concentraţia plasmatică a formei libere, care produce pierderea reacţiei la incizia chirurgicală, pentru 50% dintre pacienţi.

2.3.1. Barbiturice



nucleul barbituric

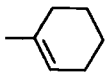
Denumirea	R_3	R_{5a}	R_{5b}
*Tiopental **	$-H$	$-C_2H_5$	$-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_3$
Hexobarbital	$-CH_3$	$-CH_3$	
Metohexital	$-CH_3$	$-CH_2=CH-CH_3$	$-CH(CH_3)-C\equiv C-CH_2-CH_3$

Fig. I.2. Structurile chimice ale unor anestezice generale intravenoase: barbiturice N_3-metilate (hexobarbital şi metohexital) şi tiobarbiturice (tiopental)

TIOPENTAL

Str. chim.: derivat al acidului tiobarbituric; utilizat ca tiopental sodic.

Propr. fiz.-chim.: liposolubilitate mare, cu repercusiune semnificativă asupra latenţei şi duratei de acţiune.

Fcin.: distribuire bifazică (distribuire ultrarapidă în SNC, urmată de redistribuire ultrarapidă în ţesutul adipos).

Fdin.:

Mecanism de acţiune: agonist *GABA-A*, cu creşterea conductanţei ionului Cl^- şi hiperpolarizare neuronală.

Inducţie şi durată ultrascurte (1/2 min. şi respectiv 4 -7 min.).

Ftox.: *deprimă respiraţia; provoacă laringospasm.*

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţii: *inducţia anesteziei; intervenţii scurte.* Are utilizare largă.

Pulberea se dizolvă extemporaneu, 2,5% în apă distilată, ser fiziologic sau soluţie glucozată izotonă. Dozele sunt variabile în funcţie de: indicaţie, sex şi vârstă. Bărbaţii şi tinerii necesită doze mai mari.

2.3.2. Benzodiazepine

MIDAZOLAM

Str. chim.: derivat 1,2-imidazol - 1,4-benzodiazepină.

Fdin.:

- Mecanism de acţiune: agonist *GABA-A*.
- *Efectele benzodiazepinelor*: anxiolitic, miorelaxant, anticonvulsivant, hipnoinductor, inductor al narcozei;
- Anestezic general cu inducţie scurtă (aprox. 2 min) şi durată relativ scurtă (cca. 45 min).

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţii:

- *inducţia anesteziei generale;* preanestezie; procedee endoscopice;
- hipnotic.

Posologie:

- Inducţia anesteziei după 2 min., la doza de 0,3 mg/kg, i.v. lent.
- Pentru procedee endoscopice, doze de 1-2 mg, i.v. lent.
- În preanestezie, doze de 5-15 mg, i.m., cu cca 25 min. înainte.
- Ca hipnotic, 5-15 mg, oral.

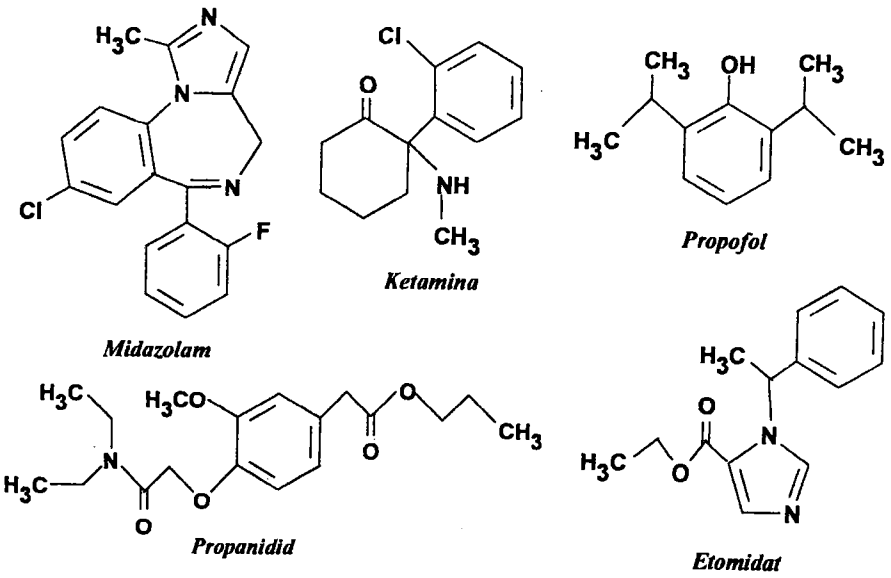


Fig. I.3. Anestezice generale intravenoase cu diverse structuri chimice: 1,2- imidazol-1,4-benzodiazepine (midazolam) şi alte structuri

2.3.3. Alte structuri

KETAMINA

Str. chim.: *asemănătoare cu drogul fenciclidina; ketamina induce euforie mai redusă.*

Fdin. şi Fter.:

Mecanism de acţiune: *antagonist al receptorilor NMDA* (N-metil-D-aspartat), cu antagonizarea efectului acidului glutamic, neuromediatorul aminoacid excitator cerebral ce stimulează receptorii NMDA (situsul glutamic).

Induce *anestezie disociativă*, pacientul fiind conştient, dar amnezic, imobil şi insensibil la durere.

Stimulează descărcările simpatice centrale cu *stimulare cardiacă, creşterea debitului cardiac şi HTA;*

Inducţie scurtă (2-5 min.) şi durată scurtă (5-10 min.).

Indicaţie: *limitat,* în *intervenţii de scurtă durată;* asociată cu diazepam, induce o anestezie generală satisfăcătoare pentru intervenţii diverse.

Utilă la pacienţi cu deprimare cardiovasculară.

Ftox. şi Fepid.:

- *deprimă respiraţia;*
- *creşte fluxul sanguin cerebral;*
- *produce halucinaţii postoperator (coşmaruri), mai puţin marcate la copil; de aceea nu are utilizare largă, dar este utilizată în pediatrie pentru intervenţii minore.;*

CI: HTA, accident vascular cerebral.

3. HIPNOTICE ŞI SEDATIVE

3.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE ŞI FARMACOLOGICE

3.1.1. Baze fiziopatologice

3.1.1.1. Somnul fiziologic

Somnul reprezintă o stare de repaus a organismului, care alternează periodic cu starea de veghe, constituind bioritmul veghe - somn, nictemeral (circadian).

Se manifestă prin unele modificări de ordin cantitativ ale funcţiilor psihice, motorii şi vegetative, comparativ cu starea de veghe.

Nivelele stării de vigilitate şi de somn sunt în corelaţie cu activitatea sistemului reticulat ascendent activator (SAA), în special porţiunea rostrală (mezencefal şi punte).

Somnul este necesar la toate vârstele, pentru contribuţia sa în:

- menţinerea echilibrului psiho - fiziologic şi sănătăţii;
- procesul de creştere la copii;
- activitatea normală din starea de veghe.

Modificările funcţiilor fiziologice în timpul somnului fiziologic:

- toate funcţiile fiziologice se află la nivel bazal;
- starea de conştienţă este suprimată; subconştientul naşte vise;
- motilitatea voluntară este abolită;
- motilitatea reflexă este diminuată; pragul reflexelor este crescut; excitaţiile externe nu pot fi recepţionate sub o anumită intensitate;

- muşchii striaţi sunt uşor relaxaţi;
- scade tonusul centrului termoregulator, cu hipotermie uşoară;
- scade excitabilitatea centrului respirator; bradipnee cu acumularea de CO_2 în sânge şi instalarea acidozei;
- creşterea tonusului vegetativ PS (trofotrop), cu bradicardie şi creşterea timpului de repaus cardiac (diastolă);
- metabolismul bazal este diminuat.

Revenirea la starea de vigilitate se face:

- fie spontan, la comanda fiziologică;
- fie forţat, la intervenţia unor stimuli de intensitate relativ mare, interni (coşmaruri, dureri interne) sau externi (zgomote, ceas deşteptător).

Tipurile de somn:

Somnul este constituit din două tipuri de somn, care în mod normal se succed periodic, având un caracter ciclic:

- somnul lent (NREM = non rapid eye movement));
- somnul rapid, paradoxal (REM).

➢ *Somnul lent (NREM)*

Reprezintă un proces reparator celular şi are următoarele caracteristici:

- are unde EEG lente şi ample;
- ocupă cca 75 % (70 - 80 %) din timpul total de somn (adică aprox. 6h, din totalul de 8 h, la adultul normal);
- este divizat în 4 - 6 cicluri, de câte aprox. 90 minute;
- durata şi profunzimea sunt mai mari, în prima jumătate a nopţii, când profunzimea somnului este de stadiile profunde III şi IV;

➢ *Somnul rapid paradoxal (REM)*

Este un proces nervos reechilibrator psihic şi are următoarele caracteristici:

- are unde EEG rapide (8 - 12 / sec.) şi de amplitudine mică;
- ocupă restul de cca 25 % (20 - 30 %), din totalul de somn;
- apare în 3 - 5 episoade, de câte aprox. 10 - 30 min., intercalate între ciclurile de somn lent;
- predomină în a doua jumătate a nopţii, când somnul este mai superficial (stadiile I şi II);
- mişcări oculare rapide, frecvente; vise;

Este somnul reechilibrator şi stabilizator psihic, contribuind la:

- mărirea autocontrolului;
- scăderea reacţiilor impulsive şi agresivităţii;
- diminuarea sensibilităţii la stres.

3.1.1.2. Hiposomniile

Tulburările somnului pot fi în două sensuri:

- hipersomnie;
- hiposomnie.

Insomnia adevărată este extrem de rară.

Hiposomnia poate antrena tulburări de insuficienţă recuperatorie: indispoziţie, oboseală, ineficacitate în activitate (randament scăzut şi erori repetate).

Hiposomnia poate să apară:

- rar şi pentru scurtă durată, la oameni sănătoşi, datorită unor factori externi, temporari;
- frecvent, în boli psihiatrice (schizofrenie, stări depresive) şi medicale (însoţite de durere, etc).

Clasificarea hiposomniilor:

a) Funcţie de momentul manifestării:
- hiposomnie iniţială, cu dificultate de adormire (în excitaţii emoţionale sau anxietate);
- hiposomnie intermitentă, cu somn discontinuu (în stări depresive);
- hiposomnie terminală, cu trezire precoce (la vârstnici);
- hiposomnii de noapte, cu inversarea ritmului normal veghe - somn, zi - noapte.

b) Funcţie de etiologie:
- psihogenă (în emoţii mari prelungite sau anxietate nevrotică);
- psihotică (în psihoze);
- neurologică (în traumatisme sau tumori cerebrale);
- simptomatică (în boli însoţite de simptome ca durere, tuse, diaree, poliurie);
- toxică (în exces de excitante SNC, ca amfetaminice, cafeina).

c) Funcţie de durată:
- pasageră, ocazională la oameni normali (de cauze externe, ca zgomot, serviciu în schimburi);
- de durată scurtă, de câteva săptămâni (în suferinţe diverse, tensiune psihică temporară);
- cronică, extinsă pe luni sau ani (în durere cronică, nevroză cronică, stări depresive, toleranţă şi dependenţă de hipnotice).

3.1.1.3. Terapia hiposomniilor

Constă în:
- tratamentul cauzelor (anxietate, depresie, durere, etc);
- măsuri igieno - dietetice de viaţă;
- psihoterapie;
- sedative;
- hipnotice, numai în insuccesul celorlalte măsuri terapeutice.

Indicaţiile sedativelor:
- diminuarea sau înlăturarea hiperexcitabilităţii, în stare de veghe (în nevroze, climacterium, distonii neuro - vegetative);
- inducerea somnului (în insomniile psihogene).

3.1.2. Definiţie

Hipnoticele (somniferele) sunt deprimante neselective ale SNC, care, la doze terapeutice hipnotice, forţează sau favorizează instalarea unui somn asemănător celui fiziologic.

În somnul produs de hipnotice, ca şi în somnul fiziologic, se produce temporar:
- pierderea cunoştinţei;
- scăderea funcţiilor fiziologice centrale şi periferice, spre nivelul bazal.

Sedativele sunt deprimante neselective SNC, care, la dozele terapeutice sedative, produc o stare de linişte, prin diminuarea hiperexcitabilităţii senzitive şi psihomotorii.

Efectele hipnotic, sedativ şi tranchilizant nu se manifestă tranşant, ci se intrică, la diferitele medicamente şi funcţie de doze.

Fiecare medicament are unul dintre aceste efecte predominant, de multe ori, raportat la anumite doze. Astfel:
- hipnoticele, la doze mici, au efect sedativ;
- sedativele au şi efect anxiolitic;
- tranchilizantele au efect hipnoinductor, în nevroze.

De aceea, în farmacologia modernă, hipnoticele, sedativele şi tranchilizantele sunt adesea tratate împreună, în acelaşi capitol.

3.1.3. Clasificare

a) **În funcţie de criteriile farmacodinamic şi farmacoterapeutic, hipnoticele** se împart în două mari grupe:
- hipnocoercitive (care forţează somnul);
- hipnoinductoare sau hipnogene (care favorizează somnul);

- **Hipnocoercitivele:**
  - sunt deprimante SNC *neselective*, care inhibă difuz diferitele segmente ale SNC (scoarţa cerebrală, formaţia reticulată, talamus, hipotalamus, etc);
  - efectele deprimante sunt de intensitate gradată, doză - dependente: *sedare - somn hipnotic - somn narcotic - comă – moarte (fig. I.4);*

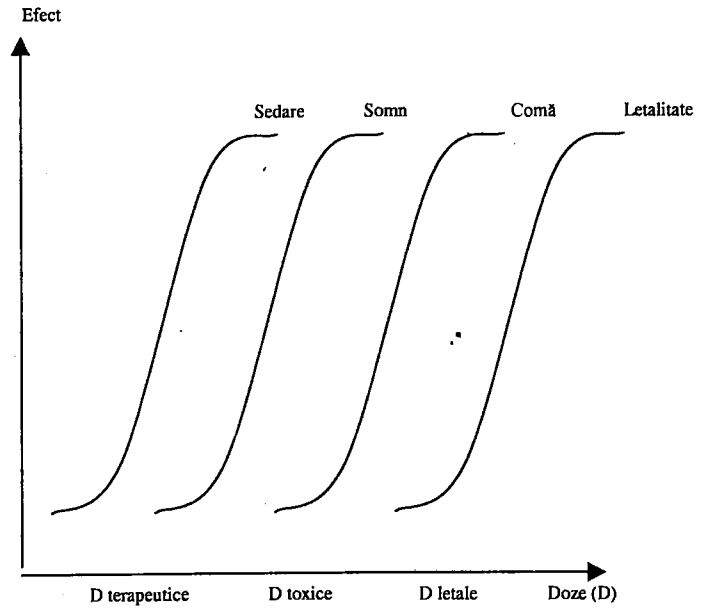


Fig. I.4. Efectele deprimante SNC gradate, doză-dependente, ale hipnocoercitivelor (grafic semilogaritmic)

  - au efecte deprimante asupra respiraţiei, aparatului cardiovascular şi temperaturii, de asemenea doză - dependente;
  - forţează somnul şi la indivizii normali care nu suferă de insomnie;
  - intrarea în somnul hipnotic forţat de hipnocoercitive este precedată de somnolenţă, iar trezirea se face cu dificultate şi este urmată de somnolenţă reziduală;
  - modifică EEG nocturnă;
  - *reduc durata somnului paradoxal REM* şi o cresc pe cea a somnului lent NREM;
  - produc o "datorie de somn paradoxal", la administrare repetată, cu consecinţe negative asupra echilibrului psihic;
  - produc *obişnuinţă*, cu tendinţă la mărirea dozelor;

- produc dependenţă fizică, cu *sindrom de abstinenţă*, manifestat prin simptome de excitaţie SNC, până la convulsii;
- la oprirea bruscă a tratamentului, se declanşează efectul *"rebound" cu vise neplăcute*;
- provoacă inducţie enzimatică încrucişată, consecinţa fiind instalarea obişnuinţei şi obişnuinţei încrucişate;
- supradozarea poate fi folosită în scop de sinucidere.

Intensitatea cea mai mare a tuturor acestor efecte nedorite se remarcă la hipnocoercitivele barbiturice.

- **Hipnoinductoarele:**
  - deprimarea SNC nu este gradată doză - dependentă; nu produc somn narcotic nici la doze mari;
  - acţionează selectiv asupra unor receptori specifici (*situsuri specifice din complexul receptor GABA-ergic*);
  - efectul hipnogen este mai evident în hiposomnii ;
  - intrarea şi ieşirea din somn sunt însoţite de somnolenţă incipientă şi respectiv reziduală de intensitate redusă;
  - trezirea din somn este uşoară;
  - *nu reduc durata de somn REM*, cu vise, şi nu produc rebound cu vise neplăcute;
  - efectele asupra SNV, circulaţiei şi respiraţiei sunt reduse sau absente;
  - inducţia enzimatică este redusă sau absentă;
  - dezvoltă slab sau nu dezvoltă obişnuinţă şi farmacodependenţă;
  - supradozarea nu poate fi utilizată în scop suicid.

b) În funcţie de structura chimică, hipnocoercitivele se împart în:
- barbiturice hipnotice (fenobarbital, amobarbital, ciclobarbital, pentobarbital, secobarbital) (punctul 3.2);
- ureide aciclice (bromizoval, carbromal);
- piperidindione (glutetimida, metilprilona);
- aldehide (cloralhidrat, paraldehida); alcooli (triclofos);
- alkinoli (etclorvinol, metilpentinol);
- chinazolone (metaqualona).

c) În funcţie de structura chimică, hipnoinductoarele sunt:
- benzodiazepine: 7-nitro-1,4-benzodiazepine (nitrazepam, flunitrazepam) şi alte grupe (flurazepam, triazolam, midazolam, cinolazepam);
- imidazopiridine (zolpidem);
- ciclopirolone (zopiclon).

d) În funcţie de mecanismul de acţiune:
- *nespecifice*, cu acţiune pe întreaga membrană neuronală, producând hiperpolarizare (probabil prin influenţarea unor canale ionice membranare); sunt hipnocoercitive;
- *specifice*, agonişti ai unor situsuri de pe complexul receptor GABA-A postsinaptic, crescând frecvenţa sau durata deschiderii canalelor de clor; sunt hipnoinductoare (benzodiazepine, imidazopiridine, ciclopirolone şi barbituricele la dozele sedative).

e) Sedativele sunt:
- barbiturice hipnotice, la doze mici sedative;
- bromuri (bromura de calciu i.v.);
- sedative vegetale (Valeriana, Passiflora, Crataegus).

3.2. HIPNOTICE BARBITURICE

3.2.1. Relaţii structură-acţiune

Barbituricele sunt:
- Derivaţi ai acidului barbituric (2,4,6 tricetohexahidropirimidina):
  - substituiţi la C5 (barbiturice hipnotice);
  - N-alchilaţi (barbiturice narcotice);
  - Derivaţi ai acidului tiobarbituric (barbiturice narcotice).

Forme:
- cationică;
- enolică, cu caracter slab acid.

Cu hidroxizii alcalini, formează săruri solubile.

Liposolubilitatea este foarte ridicată la barbituricele narcotice, care difuzează rapid prin bariera hemato - encefalică, au distribuire bifazică, cu latenţa şi durata de acţiune narcotică ultrascurte.

Barbituricele hipnotice au doi substituenţi la C5:
- identici, la compuşii simetrici; ex. barbital;
- diferiţi, la compuşii asimetrici (majoritatea);

Acţiunea hipnotică este crescută în intensitate, de:
- substituenţii asimetrici;
- grupări hipnofore (substituenţi ramificaţi; dublă şi triplă legatură; halogeni).

Durata acţiunii hipnotice este scăzută prin biotransformarea înaltă, la compuşii cu:
- substituenţi ramificaţi, duble şi triple legături .

3.2.2. Farmacocinetică

Absorbţie bună, pe toate căile; absorbţie prin mucoasa gastrică, pentru acidul nedisociat;

Transport în sânge, în forma legată de albuminele plasmatice, prin legături ionice; procente diferite, între 0 - 65 %.

Difuziune bună în ţesuturi, prin bariera hemato - encefalică şi placentă.

Metabolizare:
- hidroxilare alifatică sau aromatică, la radicalii de la C5 (SOMH dependente de citocromul P 450);
- glucuronoconjugarea metaboliţilor hidroxilaţi (enzimele microzomale hepatice);
- hidroliza inelului barbituric.

Inducţie enzimatică, consecinţa constând în toleranţă proprie şi încrucişată cu diminuarea eficacităţii.

Eliminare renală, ca metaboliţi şi formă netransformată.

Forma netransformată este filtrată glomerular şi se reabsoarbe tubular pasiv.

Durata de acţiune depinde de următoarele procese farmacocinetice:
- Difuziunea în SNC şi redistribuirea, funcţie de mărimea coeficientului de partaj lipide-apa; barbituricele narcotice (tiobarbiturice şi N-derivaţii) au liposolubilitate înaltă şi ca urmare, latenţa şi durata ultrascurte;
- Biotransformarea, funcţie de radicalii grefaţi la C5; compuşii cu radicali ramificaţi şi nesaturaţi (ex. amobarbital, pentobarbital, ciclobarbital) sunt biotransformaţi în procent ridicat şi au durata acţiunii hipnotice, medie şi scurtă;

- Eliminarea, pentru barbituricele care nu sunt biotransformate în procent mare (ex. barbital şi fenobarbital); eliminarea completă durează: câteva zile la fenobarbital şi peste 10 zile la barbital, datorită reabsorbţiei urinare; se poate produce cumulare.

În intoxicaţii cu barbital sau fenobarbital, se grăbeşte eliminarea renală, diminuând reabsorbţia tubulară, prin alcalinizarea urinii.

3.2.3. Farmacodinamie

Mecanism de acţiune:

- *nespecific* (la dozele hipnotice şi la doze mari): deprimarea formaţiei reticulate ascendente activatoare (SAA); deschiderea canalelor de clor;
- *specific* (la dozele hipnotice şi sedative): potenţarea neurotransmisiei inhibitoare mediată de GABA (prin: activarea unui *situs specific de pe complexul receptor GABA-A* postsinaptic efector, cu creşterea timpului de deschidere a canalelor de Cl^-, hiperpolarizare şi inhibiţie neuronală; precum şi favorizarea eliberării de GABA).

Acţiuni în metabolismul neuronal (cu deosebire la nivel bulbar şi hipotalamic):

- deprimarea respiraţiei celulare, prin blocarea enzimelor flavoproteice din lanţul citocromilor;
- inhibă oxidarea glucozei;
- blochează sinteza de ATP;
- scad consumul de oxigen şi de glucoză, al creierului.

Acţiuni farmacodinamice:

La dozele terapeutice:

- deprimare SNC, de intensitate gradată doză - dependentă (*sedare - somn hipnotic*), funcţie de substanţă şi de doze;
- acţiune *hipnocoercitivă*;
- *acţiune anticonvulsivantă*, utilă în tratamentul epilepsiei, la barbiturice cu un radical fenil în C5 (ex. fenobarbital).

La doze mari:

- deprimare SNC intensă (comă);
- deprimarea ganglionilor vegetativi, simpatici şi parasimpatici;
- deprimarea peristaltismului tubului digestiv, relaxarea ureterelor, vasodilataţie (consecinţe ale efectelor deprimante la nivel SNC şi ganglionar);
- deprimarea centrului termoregulator, cu hipotermie;
- scăderea metabolismului bazal;
- diminuarea formării glicogenului în ficat, cu hiperglicemie tranzitorie;
- abolirea reflexului ocular la lumină, în starea de comă;
- deprimarea centrilor vitali bulbari, respirator şi vasomotor, cu colaps şi oprirea respiraţiei (comă şi moarte); scăderea sensibilităţii centrului respirator la CO_2.

3.2.4. Clasificarea barbituricelor

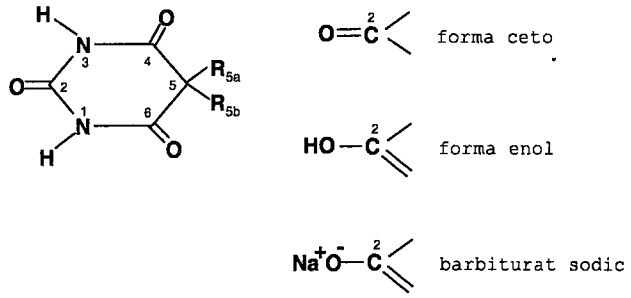
a) **Funcţie de utilitatea terapeutică**, corelată cu intensitatea efectului deprimant SNC:
   - barbiturice narcotice, cu coeficient ridicat de liposolubilitate (N-derivaţii şi tiobarbituricele);
   - barbiturice hipnotice şi sedative (derivaţii acidului barbituric substituiţi numai la C5).

b) **Funcţie de durata acţiunii terapeutice**, în corelaţie cu profilul farmacocinetic:
   - cu durată ultrascurtă (10 - 20 min.) şi latenţă ultrascurtă (< 1 min.), barbituricele narcotice (tiopental, hexobarbital, tiobutabarbital, metohexital);

- cu durată scurtă, cca 3 h (2 - 4 h) şi latenţă scurtă, cca 15 min. (15 - 20 min.), barbituricele hipnotice biotransformate în procent ridicat (ciclobarbital, pentobarbital, secobarbital);
- cu durată medie, cca 6 h (5 - 7 h) şi latenţă medie, până în 30 min. (20 - 30 min.), barbiturice hipnotice biotransformate în procent mediu (amobarbital);
- cu durată lungă, cca 9 h (8 - 10 h) şi latenţă lungă, cca 1h (1 h), barbiturice hipnotice biotransformate puţin şi reabsorbite tubular în proporţie ridicată (fenobarbital, barbital).

Barbituricele cu durată lungă nu se mai utilizează ca hipnotice, datorită duratei lungi de somn provocat şi somnolenţei reziduale (posthipnotice).

Fenobarbitalul este utilizat ca: sedativ (la doze mici subhipnotice) şi antiepileptic (a se vedea cap.: Anticonvulsivante).



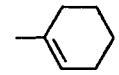
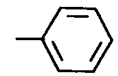
Denumirea	R_{5a}	R_{5b}
Amobarbital	$-C_2H_5$	$-CH_2-CH_2-CH(CH_3)_2$
Barbital	$-C_2H_5$	$-C_2H_5$
Ciclobarbital	$-C_2H_5$	
Fenobarbital	$-C_2H_5$	
Pentobarbital	$-C_2H_5$	$-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_3$
Secobarbital	$-CH_2-CH=CH_2$	$-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_3$

Fig. I.5. Structurile chimice ale unor barbiturice hipnotice

3.2.5. Farmacotoxicologie

3.2.5.1. Reacţii adverse

RA de tip:
- efecte secundare;
- sensibilizare (erupţii cutanate);
- toleranţă dobândită (obişnuinţă) pentru acţiunea hipnotică, la administrare regulată de peste o săptămână (10 -20 zile), cu tendinţa la creşterea dozelor şi apariţia efectelor secundare; toleranţă încrucişată cu alte medicamente;
- dependenţa fizică, cu sindrom de abstinenţă, la întreruperea bruscă a unui tratament îndelungat.

Mecanismele obişnuinţei:
- instalarea inducţiei enzimatice;
- desensibilizarea situsurilor receptoare ale barbituricelor (reglare "down").

Mecanismele sindromului de abstinenţă (de sevraj):
- sensibilizarea (hetero-reglare "up") unor receptori din transmisii activatoare, modulate de transmisia inhibitoare GABA unde acţionează barbituricele (ex. receptorii glutamatergici).

Simptomatologia sindromului de abstinenţă (manifestat la 24 - 48 h):
- forma uşoară şi medie: stare de excitaţie SNC (agitaţie, tremor, insomnie, febră, halucinaţii, delir);
- forma gravă: crize convulsivante de mare rău epileptic.

Profilaxia sindromului de abstinenţă: scăderea treptată a dozelor.

3.2.5.2. Intoxicaţia acută

Supradozare voluntară, în scop de sinucidere.
Dozele toxice sunt de cca 5x dozele hipnotice. Dozele letale de cca 10 x dozele hipnotice.
Simptomele sunt de inhibiţie SNC, ganglionară şi metabolică:
- delir, deprimarea respiraţiei, hipotermie;
- mioza, hTA până la colaps, anurie;
- cianoza tegumentelor;
- stare de şoc, apoi comă şi moarte (prin oprirea respiraţiei).

Tratamentul intoxicaţiei acute:
- perfuzie cu $NaHCO_3$, pentru alcalinizarea urinii şi reducerea reabsorbţiei tubulare (scade de la 80 % la 65 %);
- diureza osmotică, cu soluţie de manitol 5 %, pentru diminuarea reabsorbţiei apei din urina primară;
- susţinerea respiraţiei şi tensiunii arteriale cu analeptice respiratorii şi cardiovasculare sau chiar ventilaţie respiratorie cu administrare de oxigen.

3.2.6. Farmacoterapie

Indicaţii:
- în *insomnii* de hiperexcitabilitate nervoasă, pe termen scurt, barbiturice hipnotice de durată scurtă (în insomnia incipientă) sau medie (în insomnia intermitentă);

- ca *sedative*, barbiturice hipnotice, la doze mici (aprox. 1/5 din doza hipnotică), asociate medicaţiei fiziopatologice indicată în boala respectivă (HTA, tireotoxicoza, etc.);
- în *epilepsie*, forma de mare rău epileptic, fenobarbitalul;
- în *preanestezie*, barbiturice cu durata medie.
- în anestezia generală, barbituricele narcotice, i.v. (tiopental, metohexital).

3.2.7 Farmacoepidemiologie

CI:
- conducători auto;
- insuficienţe grave hepatică şi renală;

Prudenţă: la bătrâni (accidente în faza de somnolenţă incipientă sau terminală).

3.2.8. Interacţiuni

Sinergism:
- cu alte deprimante SNC, inclusiv alcool;
- prin mecanism farmacocinetic, datorat inhibiţiei enzimatice produse de unele medicamente (ex. cloramfenicol, cimetidina, paracetamol, etc.), având consecinţă apariţia efectelor de supradozare a barbituricelor.

Antagonism:
- prin mecanism farmacocinetic, datorat altor medicamente sau chimicale inductoare enzimatice (ex. rifampicina, insecticide clorurate, etc.) şi toleranţei încrucişate, având consecinţă scăderea efectului barbituricelor;
- prin mecanism farmacocinetic, datorat inducţiei enzimatice produsă de barbiturice şi toleranţei încrucişate, având consecinţă scăderea efectelor altor medicamente biotransformate de SOMH (ex. digitoxina, beta-adrenolitice, teofilina, anticoagulante cumarinice, hormoni steroizi, contraceptive orale, etc); *Atenţie! la administrarea de anticoagulante cumarinice, după un tratament cu barbiturice, eficacitatea poate fi redusă la dozele obişnuite terapeutic; trebuie monitorizată atent posologia anticoagulantelor.*

3.2.9. Influenţarea testelor de laborator

- creşte PCO_2;

CICLOBARBITAL

Fdin., Fter. şi. Fgraf.: barbituric hipnocoercitiv, cu latenţă şi durată scurte (15 minute şi respectiv 3-5 ore), prin urmare indicat în insomnii incipiente datorate hiperexcitabilităţii nervoase.

Posologie p.o.: 100-200 mg, cu 15 minute înainte de culcare.

Precauţii: administrare pe termen scurt (pentru prevenirea apariţiei obişnuinţei şi dependenţei fizice).

AMOBARBITAL

Fdin., Fter. şi Fgraf.: barbituric *hipnocoercitiv* cu latenţă şi durată *medii* (30 minute şi respectiv 5-7 ore); este indicat în insomnii intermitente.

Posologie p.o.: 100-200 mg,,cu 30 minute înainte de culcare.

Ftox. şi Fepid.: produce *somnolenţă* după trezire; prudenţă la vârstnici.

Precauţii: administrare pe termen scurt, pentru prevenirea apariţiei obişnuinţei şi dependenţei fizice.

FENOBARBITAL

Fdin., Fter. şi Fgraf.:
Fenobarbitalul are următoarele acţuni şi indicaţii:
Barbituric *hipnocoercitiv* cu latenţă şi durată *lungă* (cca 45 minute şi respectiv 8-12 ore); este indicat *rar ca hipnotic,* deoarece produce somnolenţă după trezire şi sedare reziduală marcată;
Posologie p.o.:
- Barbituric hipnotic 100 mg , cu 45 minute înainte de culcare;
- Barbituric *sedativ*, la doze subhipnotice de 15 mg x 2-3 ori/zi, per os; este indicat în hiperexcitabilitate, nevroze, sindrom psihovegetativ;
- Barbituric *anticonvulsivant*, indicat în epilepsie (a se vedea cap. 9)
- Ca inductor enzimatic stimulează activitatea glucuronil transferazei hepatice, favorizând metabolizarea bilirubinei, prin glucuronoconjugare. Astfel poate fi util: în tratamentul pe termen lung al icterului congenital cronic cu bilirubină neconjugată (în doză de 160-180 mg/zi), precum şi în tratamentul icterului neonatal (în doză de 10 mg/kg/zi, până la decolorare).

Ftox. şi Fepid.:
Este *puternic inductor enzimatic* şi poate genera *interacţiuni,* la asocierea cu numeroase medicamente. *CI: porfiria hepatică.*

3.3. HIPNOTICE BENZODIAZEPINE

Str. chim.: derivaţii de *7-nitro*-1,4-benzodiazepină (nitrazepam, flunitrazepam).
Fcin.: Biotransformare în ficat, prin reducerea grupării nitro la amine aromatice, care sunt acetilate; metaboliţii sunt inactivi.
Fdin. şi Fter.: Sunt hipnotice moderne, preferate hipnoticelor clasice hipnocoercitive.
Avantaj! Nu modifică structura somnului, nu reduc durata somnului de tip REM.
Mecanism de acţiune: potenţarea transmisiei inhibitoare *GABA-ergice*, cu creşterea frecvenţei de deschidere a canalelor de Cl^-.

NITRAZEPAM

Fcin.:
Absorbţie digestivă bună, peste 50%, dar *cu variabilitate interindividuală mare* (53 - 94 %) ----> *Atenţie! doze individualizate.*
- biotransformare practic completă în ficat; *efectul primului pasaj ridicat*; *clearance*-ul hepatic dependent de fluxul sanguin hepatic;
- eliminare renală (netransformat 5 %) şi biliară, cu circuit entero - hepatic;
- procent ridicat de legare de proteinele plasmatice (~ 87 %);
- *T1/2 relativ lung*, peste 20 h (21 - 28 h).

Fdin., Fter. şi. Fgraf.: hipnotic modern; induce somn de 6-8 ore, cu latenţă de 30 – 60 minute, foarte apropiat de somnul fiziologic; anticonvulsivant.
Indicaţii: insomnii, preanestezie, epilepsie.
Doze hipnotice, p.o. seara la culcare: adult, 5-10 mg; vârstnic, 2,5-5 mg; copil între 0-15 ani, 0,5-5mg.
Ftox. şi Fepid.: În administrări repetate induce o sedare posthipnotică.
Atenţie! Prudenţă în administrarea ambulatorie, la indivizi cu profesii care necesită vigilenţă crescută.

FLUNITRAZEPAM

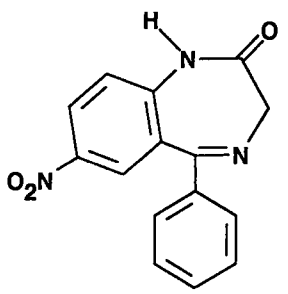
Proprietăţi farmacologice: benzodiazepină cu profil asemănător nitrazepamului, dar cu potenţă mai mare.
Fter. şi Fgraf.
- Ca hipnotic, p.o., doze de 1-2 mg, seara la culcare; la vârstnici 0,5 mg; la copii, rar;
- În preanestezie (i.m.);
- Inducerea anesteziei sau narcoanalgeziei, i.v. (în asociere cu un analgezic opioid).

În supradozare, se poate folosi antidotul pentru benzodiazepine: *flumazenil.*

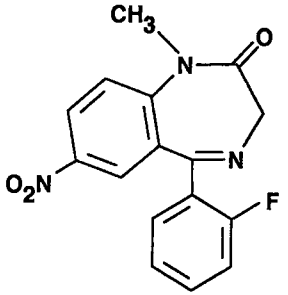
MIDAZOLAM

Fter. şi Fgraf.
- Ca *hipnotic, p.o.,* doze de 7,5-15 mg;
- În preanestezie sau inducţia anesteziei, injectabil (i.m. sau respectiv i.v.) (punctul I.2.).

7-nitro-1,4-benzodiazepine

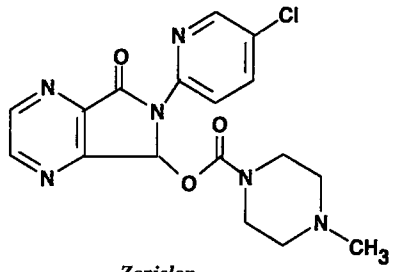


Nitrazepam



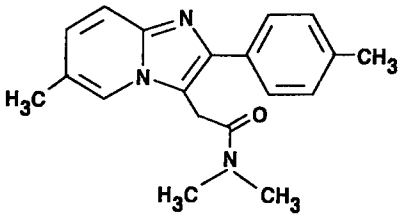
Flunitrazepam

ciclopirolone



Zopiclon

imidazopiridine



Zolpidem

Fig. I.6. Structurile chimice ale unor hipnotice benzodiazepine (nitrazepam, flunitrazepam), ciclopirolone (zopiclon) şi imidazopiridine (zolpidem)

3.4. HIPNOTICE MODERNE CU PROFIL SIMILAR BENZODIAZEPINELOR

Mecanim de acţiune: similar benzodiazepinelor.

Sunt agonişti specifici ai complexului receptor GABA- OMEGA (BZD_1- BZD_2), legându-se pe situsurile benzodiazepinelor (situsuri BZD) şi facilitând transmisia sinaptică inhibitoare GABA- ergică..

Reprezentanţi:

- ciclopirolone: zopiclon;
- imidazopiridine: zolpidem.

ZOPICLON

Fcin. :

Absorbţie rapidă per os; biotransformare hepatică, rezultând doi metaboliţi: un metabolit activ N- oxid şi un metabolit inactiv N- metilat.

T1/2 este relativ scurt (5 ore pentru zoplicon şi 4,5 ore pentru metabolitul activ N- oxid).

Fdin.:

Mecanism de acţiune: se leagă pe ambele situsuri ale benzodiazepinelor, *BZD_1 şi BZD_2*.

Profil farmacodinamic asemănător benzodiazepinelor, cuprinzând toate acţiunile farmacodinamice ale benzodizepinelor: *hipnotică, sedativă, anxiolitică, miorelaxantă şi anticonvulsivantă.* Ca şi benzodiazepinele, este hipnoinductor şi nu afectează somnul paradoxal REM. Traseele EEG sunt diferite de cele ale benzodiazepinelor.

Ftox. şi Fepid.

RA minore. Rar, cu precădere la vârstnici, au fost înregistrate efecte adverse psihice: iritabilitate, agresivitate, depresie, confuzie, amnezie, coşmaruri, halucinaţii.

Atenţie! Provoacă *somnolenţă diurnă,* mai ales la vârstnici.

Induce *obşnuinţă* şi *farmacodependenţă* manifestată prin *sindrom de sevraj sau fenomen rebound* cu stare de insomnie agravată, la întreruperea bruscă a unui tratament îndelungat.

Intoxicaţia acută nu provoacă o depresie respiratorie gravă. Dacă este cazul, se poate recurge la antidotul benzodiazepinelor: *flumazenil.*

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţii: în insomnii tranzitorii sau cronice.

Posologie p.o.,: 7,5 mg la culcare; pentru vârstnici şi în insuficienţă hepatică, 1/2 din doza adultului.

ZOLPIDEM

Fcin.: Bd de circa 70%; biotransformare hepatică, la metaboliţi inactivi; timpul de înjumătăţire este scurt (cca 2,2 ore), fiind uşor crescut la vârstnici şi în insuficienţa hepatică.

Fdin.:

Mecanism de acţiune: zolpidem posedă o afinitate preferenţială pentru subtipul receptor *OMEGA-1 (BZD-1)*; în consecinţă prezintă *selectiv acţiunea hipnotică- sedativă* şi nu mai manifestă practic celelalte acţiuni ale benzodiazepinelor şi anume: anxiolitică, miorelaxantă, anticonvulsivantă.

Ca şi benzodiazepinele, este hipnoinductor şi nu afectează somnul paradoxal cu vise REM. Traseele EEG sunt diferite de cele ale benzodiazepinelor.

Ftox. şi Fepid.:

RA minore. Rar şi la doze mari, poate provoca cu precădere la vârstnici: confuzie, ameţeli, tulburări de echilibru. *Somnolenţa diurnă* este prezentă.

Avantaj! Nu dezvoltă obişnuinţă şi *farmacodependenţă,* în tratament cronic, cu dozele terapeutice.

Indicele terapeutic este ridicat (nu s-a atins DL_1 la doze până la 400 mg).

Dozele toxice de zolpidem deprimă respiraţia moderat, similar benzodiazepinelor.

În intoxicaţia acută este util antidotul pentru benzodiazepine, *flumazenil.*

Atenţie! alcoolul şi alte deprimante ale SNC cresc periculos deprimarea respiratorie. Este contraindicată asocierea.

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţii: în insomnii tranzitorii sau cronice.

Posologie p.o., 10 mg, la culcare; la vârstnici şi în insuficienţa hepatică, 1/2 din doza adultului.

3.5. ALTE HIPNOTICE ŞI SEDATIVE

BROMIZOVAL

Fdin.: ureidă aciclică cu acţiune sedativă şi hipnotică redusă, de latenţă şi durată scurte (cca 30 minute şi respectiv 3- 5 ore);

Ftox.: la utilizare îndelungată pot să apară reacţii adverse de sensibilizare, datorate bromurii eliberate din bromizoval, manifestate prin erupţii cutanate.

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţii:

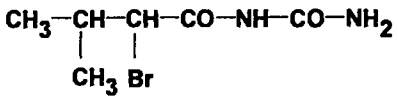
- hipnotic, per os 600 mg, cu 30 minute înainte de culcare;
- sedativ, per os 150- 300 mg x 3 /zi; la copii între 3 luni - 15 ani, de la 75 mg până la 300 mg x 1-3 /zi.

TRICLOFOS

Sin.: tricloretanol fosfat.

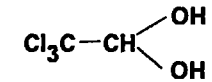
Tricloretanolul este metabolitul activ al cloralhidratului.

ureide aciclice



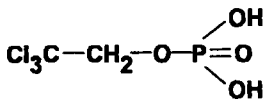
Bromizoval

aldehide



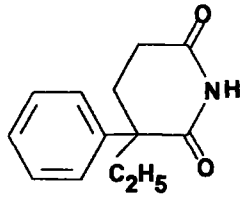
Cloralhidrat

alcooli



Triclofos

piperidindione



Glutetimida

Fig. I.7. Hipnotice cu diverse structuri chimice

CLORALHIDRAT

Str. chim.: hidrat de tricloracetaldehidă.
Ftox.:
- *efect iritant pe mucoase*;
- *sindromul de sevraj este sever.*
Fgraf.:
- administrare per os şi intrarectal, în asociere *cu mucilag de gumă arabică.*

BROMURI

Fcin.:
- *eliminare lentă* (1g, până la o lună de zile), cu posibilă *cumulare* la administrare repetată;
- administrarea de NaCl (5 - 10 g / zi) grăbeşte eliminarea bromurilor.
Mecanism acţiune:
- înlocuieşte ionul Cl^- din lichidul extracelular.
Ftox.:
- efect iritant tisular;
- impotenţă sexuală (la tratament îndelungat);
- RA de *sensibilizare (erupţii cutanate);*
Fter. şi Fgraf.:
- Indicaţie: ca sedative, la doze de 1 - 3 g / zi p.o, în prescripţii magistrale (avantaj: costul redus).
- Administrare *exclusiv i.v.* şi *per os după mese* (efect iritant).

4. TRANCHILIZANTE (ANXIOLITICE)

4.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE ŞI FARMACOLOGICE

4.1.1. Baze fiziopatologice

4.1.1.1. Anxietatea (lat. anxietas = nelinişte)

Anxietatea este o stare afectivă patologică, caracterizată prin:
- nelinişte psiho - motorie,
- teamă nedesluşită, fără obiect real,
- teama legată de o presupusă posibilitate a unui pericol iminent sau insucces iminent;
- reacţii vegetative multiple, însoţitoare.

Anxietatea se manifestă:
- rar şi pentru scurt timp, la oamenii sănătoşi;
- frecvent şi de intensitate mare, în boli medicale şi psihiatrice.

Anxietatea este un simptom inevitabil în multe boli medicale, precum şi postoperator şi reprezintă un simptom cardinal în multe tulburări psihiatrice.

Mecanismul producerii este complex, fiind declanşat de factori de mediu sau/şi factori endogeni.

Clasificarea anxietăţii care însoţeşte bolile psihice:
- *anxietate nevrotică* (integrare inconştientă), în nevroze;
- *anxietate psihotică* (proces endogen), în psihoze (schizofrenie, boli maniaco-depresive).

Anxietatea este asociată în mod obişnuit cu depresie, fobii (agorafobia şi altele) şi multe tulburări de personalitate.

Sindromul anxios

Simptomele sindromului anxios sunt complexe (Poldinger, 1983; cit. Dobrescu D., 1989):
- psihopatologice (tensiune nervoasă, teama nedefinită, atacuri de panică, senzaţie de neputinţă, sentiment torturant de opresiune);

- psihomotorii (expresia feţei particulară, agitaţie psihomotorie până la raptus sau inhibiţie psihomotorie până la stupoare);
- neurovegetative (insomnie, anorexie, transpiraţii profuze, paloarea feţei, hiposalivaţie, tahicardie, HTA, hiperglicemie).

Raptus = stare de agitaţie psiho-motorie, până la impulsuri agresive, contra propriei persoane (automutilare, sinucidere) sau celor din jur (crime altruiste).

Stupoare = stare de inhibiţie psiho-motorie, până la încremenire, cu adinamie totală (poziţie nemişcată,cu ochii deschişi) şi indiferenţă faţă de ce se întâmplă în jur (percepere limitată a situaţiilor).

Sindromul psiho - neurovegetativ

Este descris (Delins si Fahrenberg, 1966) ca un complex de tulburări psihice, însoţite de manifestări somatice şi vegetative, asemănătoare cu cele din sindromul anxios:
- tulburări psihice (anxietate, iritabilitate, hiperexcitabilitate, senzaţie de surmenaj, de oboseală, diminuarea capacităţii de concentrare);
- tulburări vegetative asociate, care pot afecta unul sau mai multe aparate: cardiovascular (tahicardie, palpitaţii, etc); respirator (senzaţie de presiune toracică, hiperventilaţie); digestiv (senzaţie de "nod în gât", colon iritabil, etc.); excretor (tulburări de micţiune); alte tulburări asociate (migrenă, dureri cu diferite localizări la nivelul aparatului locomotor).

4.1.1.2. Baze neurochimice

În fiziopatogenia anxietăţii sunt incriminate hiperfuncţia sistemului adrenergic şi dereglarea sistemului serotoninergic (Stein M. B. şi Uhde T. W., 1998).

Neuromediatorii implicaţi în anxietate:
- catecolaminele (NA, ADR);
- serotonina (5-HT);

Receptorii cu rol în fenomenul anxios:
- adrenergici βI;
- serotoninergici 5-HT 1A.

Rol fiziologic antianxios – anxiolitic important deţine transmisia principală inhibitoare din SNC, GABA-ergică.

Transmisia GABA-ergică

Transmisie inhibitoare, larg răspândită în SNC.

Transmisia GABA-ergică conţine în majoritate neuroni intercalari scurţi.

***Neuromediator*:** acidul γ-aminobutiric (GABA).

Enzime ce intervin direct în metabolismul neuromediatorului GABA:
-acid glutamic decarboxilaza (GAD) catalizează biosinteza din acid glutamic;
-GABA aminotransferaza (GABA-T) catalizează biodegradarea prin dezaminare.

Tipurile de receptori şi localizarea sinaptică:
- GABA-A (autoreceptori postsinaptici, efectori GABA);
- GABA-B1 (heteroreceptori postsinaptici la nivelul heterosinapselor activatoare, modulatori ai PPSI);
- GABA-B2 (auto- şi heteroreceptori presinaptici la nivelul autosinapselor GABA-ergice sau heterosinapselor activatoare, modulatori ai eliberării neuromediatorului GABA sau respectiv a neuromediatorului activator).

Sistemele efectoare ale receptorilor GABA:
- GABA-A: canale ionice de Cl^- (deschidere), cu hiperpolarizare postsinaptică;
- GABA-B1: canale ionice de K^+/Go (deschidere) şi canale ionice de Ca^{2+}/Go (închidere);
- GABA-B2: AC/Gi (inhibiţie), rezultând AMPc (scădere).

Receptorul GABA-A postsinaptic este un receptor tipic "ionotropic", constituit dintr-o proteină penta- sau tetramerică, ale cărei subunităţi (α, β, γ) formează un por ionic central.

Receptorul GABA-A are multiple subtipuri, în funcţie de localizare.

Situsurile de legare pe receptorul GABA-A:
-situsul GABA, pe lanţul β;

-situsul BZ (benzodiazepinelor) pe lanţul α;
-situsuri adiacente şi alosterice pentru barbiturice, ciclopirolone şi imidazopiridine.
Agonişti medicamentoşi selectivi ai receptorilor GABA:
- GABA-A: benzodiazepine (tranchilizante, hipnotice, miorelaxante, anticonvulsivante, inductoare ale anesteziei), barbiturice (hipnotice, anticonvulsivante, anestezice generale), ciclopirolone şi imidazopiridine (hipnotice).
- GABA-B: baclofen (miorelaxant).

Antagonişti medicamentoşi selectivi ai receptorilor GABA-A (situsul BZ): flumazenil (antidot în intoxicaţia cu benzodiazepine).

4.1.2. Definiţie

Tranchilizantele influenţează predominant unele procese psihice şi fac parte din clasa mare a medicamentelor psihotrope, grupa psiholeptice.

4.1.3. Farmacodinamie

Acţiunile tranchilizantelor sunt:
- acţiunea tranchilizantă;
- alte acţiuni;

Acţiunea tranchilizantă:
- diminuarea anxietăţii (acţiune anxiolitică);
- reducerea stării de tensiune psihică;
- calmarea excitaţiei psiho- motorii;
- temperarea reacţiilor emoţionale;
- echilibrarea comportamentului afectiv;
- absenţa influenţării vigilităţii, facultăţilor intelectuale, funcţiilor senzoriale;
- potenţează alte deprimante SNC, neselective sau selective (anestezice generale, hipnotice, anticonvulsivante, analgezice).

Alte acţiuni ale tranchilizantelor:
- *miorelaxantă* (ex. meprobamat, diazepam);
- *anticonvulsivantă* (ex. diazepam, clonazepam);
- *hipnoinductoare*, în insomnii psihogene (nevrotice) (diazepam, nitrazepam, flunitrazepam);
- *inductoare a anesteziei generale* (ex. midazolam);

4.1.4. Clasificarea tranchilizantelor

a) Funcţie de mecanismul de acţiune:
- Stimulant al transmisiei inhibitoare GABA, prin mecanism *agonist* pe situsuri activatoare ale complexului receptor postsinaptic efector *GABA-A* (benzodiazepine);
- Inhibitor al transmisiei serotoninergice, prin mecanism *agonist* pe autoreceptorii serotoninergici *5-HT 1A presinaptici* (azaspirodecandione tip buspirona);
- Simpatolitic central: beta-adrenolitic (propranolol); agonist presinaptic alfa-2 (clonidina).

b) Funcţie de structura chimică:
- propandioli dicarbamaţi (meprobamat, carizoprodol);
- difenilmetani (hidroxizina, benactizina, azaciclonol);
- dibenzooctadiene (benzoctamina);
- benzodiazepine (diazepam, medazepam, bromazepam, flurazepam, clordiazepoxid, clorazepat, clobazam, triflubazam; oxazepam., lorazepam; alprazolam, triazolam; oxazolam; tofizopam) (punctul 4.2.).
- azaspirodecandione (buspirona);

4.1.5. Farmacotoxicolgie

RA: comune şi particulare claselor chimice.
Comune:
- somnolenţă;
- tulburări de coordonare motorie, datorate acţiunii miorelaxante (prin diminuarea reflexelor polisinaptice), periculoase la vârstnici;
- *obişnuinţa şi dependenţa fizică, cu sindrom de abstinenţă redus.*

Tratamentul sindromului de abstinenţă: se reia administrarea şi apoi se reduc treptat dozele.

Tratamentul intoxicaţiei acute:
- spălătură gastrică, în primele 12 ore;
- diureză osmotică (manitol în perfuzie);
- vasoconstrictoare generale, în perfuzie;
- stimulante cardiace, în perfuzie;
- în comă, ventilaţie asistată.

4.1.6. Farmacoterapie

4.1.6.1. Indicaţii

- ca *anxiolitice*, în sindromul anxios, sindromul psiho-neurovegetativ, sindromul nevrotic, tulburări psihosomatice;
- ca anxiolitice, asociate cu antidepresive, în depresia anxioasă;
- ca *hipnoinductoare*, în insomnii psihogene (nevrotice) (diazepam);
- ca *miorelaxante*, în stări spastice ale muşchilor striaţi (meprobamat, diazepam);
- ca *anticonvulsivante*, în starea de rău epileptic (diazepam, clonazepam, i.v.);
- ca *inductoare ale anesteziei generale* (midazolam);
- adjuvante, în boli somatice (HTA, etc.).

4.1.6.2. Farmacoterapia anxietăţii

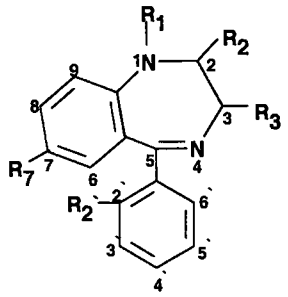
- În tulburări anxioase generalizate, cele mai utilizate şi de elecţie sunt benzodiazepinele.
- În anxietatea severă asociată cu atacuri de panică, sunt eficace benzodiazepinele cu potenţă înaltă (alprazolam, lorazepam).
- În caz de insuficienţă hepatică, precum şi la vârstnici, sunt indicate benzodiazepinele din grupul 2, de tip oxazepam (oxazepam, lorazepam), care, fiind structuri deja 3-hidroxilate, nu necesită o primă etapă de biotransformare hepatică de către sistemele oxidazice microzomale şi sunt biotransformate hepatic direct prin glucuronoconjugare.
- Azaspironele (tip buspirona) sunt eficace în anxietate generalizată de intensitate slabă sau moderată, având avantajul de a nu induce toleranţă şi sindrom de sevraj.
- Pentru reducerea simptomelor neurovegetative asociate sindromului anxios, pot fi utile simpatolitice din grupele: beta-adrenolitice (tip propranolol) şi agonişti alfa-2 presinaptici (tip clonidină). Simpatoliticele nu sunt însă clinic active ca anxiolitice în anxietate generalizată şi atacuri de panică.

4.1.7. Farmacoepidemiologie

CI:
- conducători auto;
- miastenia gravis (tranchilizantele cu acţiune miorelaxantă marcantă, ca meprobamat şi diazepam).

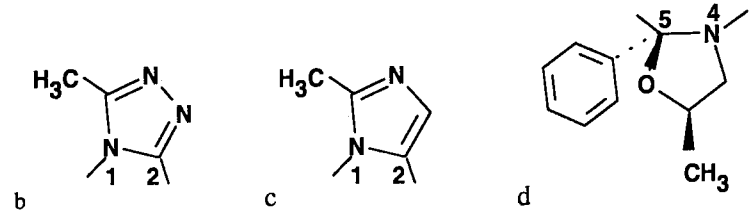
4.2. TRANCHILIZANTE BENZODIAZEPINE

Str. chim.: nucleu benzenic condensat cu un nucleu diazepinic (heterociclu cu 7 atomi, dintre care 2 de azot, în pozitiile: 1,4; 1,5; 2,3).



Denumirea	R_1	R_2	R_3	R_7	$R_{2'}$
1,4 - benzodiazepine					
Bromazepam	—H	=O	—H	—Br	—H
Clorazepat	—H	=O	—COO^-	—Cl	—H
Clordiazepoxid[a]	-	—$NHCH_3$	—H	—Cl	—H
Diazepam	—CH_3	=O	—H	—Cl	—H
Medazepam	—CH_3	—H	—H	—Cl	—H
3 - hidroxi -1,4 - benzodiazepine					
Lorazepam	—H	=O	—OH	—Cl	—Cl
Oxazepam	—H	=O	—OH	—Cl	—H
1,2 - triazol – 1,4 - benzodiazepine					
Alprazolam[b]	inel triazolic		—H	—Cl	—H
Triazolam[b]	inel triazolic		—H	—Cl	—Cl
1,2 - imidazol – 1,4 - benzodiazepine					
Midazolam[c]	inel imidazolic		—H	—Cl	—F
4,5 - oxazol – 1,4 - benzodiazepine					
Oxazolam[d]	—H	=O	—H	—Cl	—H

[a] Dublă legătură $N^1=C^2$; N oxid $N^4 \rightarrow O$



b c d

Fig. I.8. Structurile chimice ale unor benzodiazepine tranchilizante, derivaţi de 1,4-benzodiazepină

4.2.1 Clasificarea benzodiazepinelor

a) Clasificarea chimică:

A) 1,4-benzodiazepine:
- Grupul 1: *tip diazepam* (diazepam, medazepam, clordiazepoxid, clorazepat, bromazepam, flurazepam); cu T1/2 lung;
- Grupul 2: derivaţi de 3-hidroxi-1,4-benzodiazepine, *tip oxazepam* (oxazepam, lorazepam); cu T1/2 scurt şi intermediar;
- Grupul 4: derivaţi 1,2-triazol - 1,4-benzodiazepine, *tip alprazolam* (alprazolam, triazolam, estazolam); cu T1/2 scurt şi intermediar;
- Grupul 5: derivaţi 4,5-oxazol - 1,4-benzodiazepine, *tip oxazolam* (oxazolam, ketazolam).

B) 1,5-benzodiazepine:
Grupul 7: *tip clobazam* (clobazam, triflubazam); T1/2 lung;

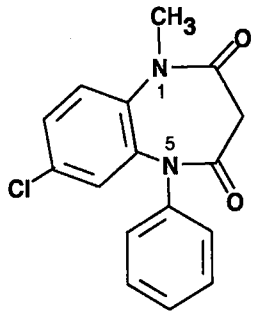
C) 2,3-benzodiazepine
Grupul 8: *tip tofisopam* (tofisopam); T1/2 scurt.

Precizare: Grupul 3, cu derivaţi de 7-nitro- 1,4-benzodiazepină, tip nitrazepam, reprezintă grupul de benzodiazepine hipnotice (a se vedea la cap.: Hipnotice).

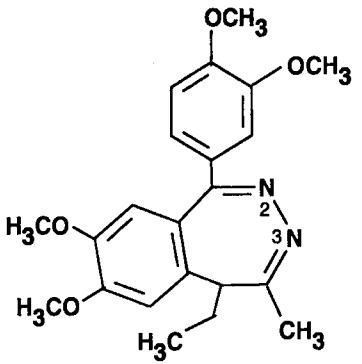
Grupul 6, cu derivaţi 1,2-imidazol-1,4-benzodiazepine, tip midazolam, reprezintă benzodiazepine hipnotice şi inductoare ale anesteziei (a se vedea la cap.: Anestezice generale).

b) Clasificarea farmacocinetică, funcţie de semiviaţa eliminării (incluzând medicamentul şi metaboliţii activi):
- lungă (30 – 90 ore): grupul 1 în majoritate (diazepam, medazepam, clordiazepoxid, flurazepam, clorazepat) şi grupul 7 (clobazam);
- medie-intermediară (10 – 30 ore): grupul 2 (lorazepam), grupul 3 (nitrazepam, flunitrazepam) şi grupul 4 (alprazolam, estazolam);
- scurtă (sub 10 ore): grupul 2 (oxazepam), grupul 4 (triazolam) şi grupul 8 (tofisopam).
- ultrascurtă (sub 5 ore): grupul 6 (midazolam).

Durata acţiunii este corelată cu semiviaţa eliminării (inclusiv a metaboliţilor activi).



Clobazam



Tofisopam

Fig. I.9. Structurile chimice ale unor benzodiazepine tranchilizante, derivaţi de: 1,5-benzodiazepină (clobazam) şi 2,3-benzodiazepină (tofisopam)

4.2.2. Farmacocinetică

4.2.2.1. Profilul farmacocinetic al benzodiazepinelor

Toate benzodiazepinele în formă neionizată au un coeficient înalt de partiţie L/A; gradul de lipofilie variază în corelaţie cu polaritatea şi electronegativitatea diferiţilor radicali.

Absorbţia per os este bună, cu viteze diferite, funcţie de gradul de lipofilie; i.m. rata absorbţiei mai mică decât per os;

Difuziunea prin bariera hemato-encefalică, prin placentă şi în laptele matern este bună; mai rapidă pentru benzodiazepinele mai lipofile (ex diazepam);

Difuziunea rapidă prin bariera hemato-encefalică în SNC este urmată de redistribuire în ţesutul adipos; viteza distribuirii bifazice este corelată direct cu gradul de lipofilie; viteza de redistribuire influenţează invers durata efectelor la nivelul SNC, mai mult decât viteza biotransformării;

Legare de proteinele plasmatice este în procent mare (70-90%), corelat cu gradul de lipofilie (de ex. 90% la diazepam);

Biotransformarea la nivelul sistemelor microzomale hepatice se desfăşoară în 1-2 faze, funcţie de subgrupul chimic, şi anume:

a) o singură fază, de glucuronoconjugare la glucuronoconjugaţi inactivi (grupul 2, cuprinzând 3-hidroxi-1,4-benzodiazepine, tip oxazepam);
b) două faze:
   - *Faza I*, de hidroxilare:
     - fie în poziţia 3 a nucleului benzodiazepinic, rezultând 3-hidroxiderivaţi activi (grupul 1, cu 1,4-benzodiazepine, tip diazepam, şi grupul 7, cu 1,5-benzodiazepine, tip clobazam),
     - fie la gruparea metil de pe ciclul fuzionat cu nucleul diazepinic, rezultând alfa-hidroxiderivaţi activi (grupurile 4 şi 6, cuprinzând derivaţii 1,2-triazolici tip alprazolam şi respectiv 1,2-imidazolici, tip midazolam);
   - *Faza a II-a*, de glucuronoconjugare a derivaţilor hidroxilaţi, la glucuronoconjugaţi inactivi (toate grupurile cu benzodiazepine hidroxilate în faza I-a).

Unele benzodiazepine din grupul 1 şi grupul 7 se deosebesc de celelalte prin prezenţa unui radical alchil în poziţia 1 sau 2 a nucleului benzodiazepinic, radical ce poate suferi o reacţie de dezalchilare. În consecinţă, aceste benzodiazepine sunt biotransformate la *faza I-a*, în două etape şi anume:

- prima etapă de N-dezalchilare la derivaţi N-dezalchilaţi activi (de exemplu nordazepam), la grupul 1;
- a 2-a etapă de 3-hidroxilare lentă a metabolitului N-dezalchilat, la derivaţi 3-hidroxilaţi activi (de exemplu oxazepam de la nordazepam).

Reacţiile hepatice de hidroxilare sunt catalizate de SOMH dependente de familia citocromului P450 şi anume de *CYP3A4 şi CYP2C19*. CYP3A4 reprezintă izoforma care biotransformă aprox. 50% dintre medicamente. În consecinţă, benzodiazepinele prezintă interacţiuni la asocierea cu numeroase medicamente.

Medicamentele sau alimentele care sunt inhibitori enzimatici ai acestor tipuri de citocrom P450 pot diminua biotransformarea benzodiazepinelor, rezultând efecte de supradozare. De exemplu, inhibitorii de CYP3A4 (eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, nefazodon, ca şi sucul de grapefruit).

Atenţie! Contraceptivele orale şi cimetidina inhibă atât 3-hidroxilarea cât şi N-dezalchilarea benzodiazepinelor.

Benzodiazepinele nu influenţează semnificativ clinic biosinteza şi activitatea enzimelor microzomale hepatice şi, în consecinţă, tratamentul cronic cu benzodiazepine nu modifică în timp viteza de biotransformare a benzodiazepinelor sau a altor medicamente biotransformate de acelaşi sistem enzimatic.

Eliminarea glucuronoconjugaţilor se face pe căile biliară şi renală. Eliminarea biliară este urmată de circuitul enterohepatic al metaboliţilor activi hidroxilaţi, cu prelungirea semivieţii de eliminare.

Farmacocinetica benzodiazepinelor cu lipofilie înaltă (cum este diazepamul) se încadrează *în modelele bi-compatimental şi tri-compartimental*. Primul compartiment în care distribuirea este rapidă, este reprezentat de creier şi celelalte organe cu perfuzie sanguină înaltă. Cel de-al doilea compartiment, în care redistribuirea se face mai lent, în corelaţie directă cu gradul de liposolubilitate, este reprezentat de ţesutul lipidic şi muşchi.

Timpul de înjumătăţire plasmatic (T1/2) al metaboliţilor activi N-dezalchilaţi este lung (peste 40-50 ore). În unele cazuri, T1/2 al metabolitului activ N-dezalchilat este mult mai lung, comparativ cu cel al benzodiazepinei administrate, având impact propriu asupra duratei de acţiune a benzodiazepinei respective (ex. flurazepam). În cazul flurazepamului, T1/2 este scurt (2-3 ore), în timp ce T1/2 al metabolitului activ N-dezalchil-flurazepam este lung (peste 50 ore).

T1/2 al metaboliţilor activi hidroxilaţi poate fi intermediar în cazul derivaţilor 3-hidroxilaţi (T1/2 = 6 – 12 ore) şi foarte scurt în cazul derivaţilor alfa-hidroxilaţi (T1/2 = 1 oră).

Grupul 1 (tip diazepam):

- Absorbţie per os înaltă (corelată direct cu lipofilia înaltă) (ex. diazepam); variabilitate mare interindividuală, privind viteza absorbţiei.
- Biotransformare în procente mari, pe două căi oxidative:
  - dealkilare oxidativă; metabolit activ comun: *nordazepam* (N- desmetildiazepam), cu durata mai lungă;
- 3-hidroxilare, urmată de glucuronoconjugare; metabolit activ comun: *oxazepam* (3-hidroxidiazepam);
- Semiviaţa eliminării lungă; unii metaboliţi activi au semiviaţa eliminării mai mare ca a benzodiazepinelor administrate;
- Acumulare, cu realizarea stării de echilibru ("steady state"), după aprox. o săptămână.

Medazepamul este biotransformat la diazepam.

Clorazepatul, având un radical carboxil ($-COO^-$) în poziţia 2 a nucleului diazepinic, suferă efectul primului pasaj gastro-intestinal, fiind rapid decarboxilat în stomac, la nordazepam, metabolit activ care se absoarbe complet.

Grupul 2 (tip oxazepam):

- biotransformat: direct prin *glucuronocojugare*, în procent ridicat (80 %), la metaboliţi inactivi;
- semiviaţa eliminării scurtă, faţă de grupul 1;

Grupul 7 (tip clobazam):

- asemănări cu grupul 1;
- semiviaţa eliminării lungă;
- metabolitul principal activ, N-desmetilclobazam, se acumulează, în concentraţii de cca 8 x conc. de clobazam.

4.2.3. Farmacodinamie

Mecanism de acţiune:

a) - Potenţarea neurotransmisiei inhibitoare mediată de GABA, prin activarea unui *situs* de pe subunitatea alfa a complexului receptor postsinaptic *GABA-A*, cu creşterea frecvenţei de deschidere a canalelor de Cl^-, cu hiperpolarizare şi inhibiţie neuronală;

b) - *Inhibarea recaptării adenozinei* (neuromediator al neurotransmisiei modulatoare purinergice) în neuroni.

Situsurile benzodiazepinelor, pe complexul receptor GABA-A, sunt de două tipuri:

- tipul 2, implicat în acţiunea anxiolitică, miorelaxantă;
- tipul 1, implicat în sedare, amnezie, anticonvulsie.

Localizarea situsului de legare al benzodiazepinelor: pe subunitatea alfa a complexului glicoproteic receptor GABA-A.

Localizarea situsului receptor al neuromediatorului GABA: pe subunitatea beta.

Acţiuni farmacodinamice (tabelul I.2.):

- *anxiolitică* (selectivă la: clordiazepoxid, medazepam);
- *sedativ - hipnoinductoare* (intensă la: diazepam);
- *miorelaxantă*: diminuă reflexele polisinaptice (intensă la diazepam);
- *anticonvulsivantă* (intensă la diazepam, clonazepam);

TABELUL I. 2.

Profilul farmacoterapeutic al unor benzodiazepine
(după Ansseau M., Med. Hyg., 1986, 44, 2090, cit. Stroescu V, 2001; modificat)

Benzodiazepina	*Efect**				*Indicaţii terapeutice*	*Doza uzuală (mg/o dată)*
	tranchilizant (T)	*sedativ, hipnotic* (H)	*miorelaxant* (M)	*antiepileptic* (AE)		
Alprazolam	3	2	1	2	T	0,25-0,5
Bromazepam	5	3	3	3	T	1,5-3
Clobazam	3	1	1	3	T	10-20
Clonazepam	2	4	2	5	AE	1-2
Clorazepat	3	2	2	3	T	5-10
Diazepam	5	3	5	4	T, M, AE	5-10
Flunitrazepam	3	5	2	3	H	1-2
Lorazepam	4	3	2	2	T	1-2
Medazepam	2	1	1	1	T	10
Nitrazepam	3	4	2	3	H	2,5-5
Oxazepam	4	3	2	2	T	10-20

* Intensitatea efectelor prezentată în grade de la 1 (efect foarte slab) la 5 (efect foarte puternic) rezultă dintr-un studiu clinic de tip încrucişat.

4.2.4. Farmacotoxicologie şi farmacoepidemiologie

Avantaj: IT mare.

RA proprii benzodiazepinelor administrate în primul trimestru de sarcină: *efecte teratogene* (fisuri labio-palatine).

RA comune tranchilizantelor: somnolenţă, ataxie, obişnuinţă, farmacodependenţă cu sindrom de sevraj.

Somnolenţa este cea mai frecventă reacţie secundară a benzodiazepinelor, necesitând precauţii în tratamentul ambulatoriu cu benzodiazepine Este redusă la medazepam şi clobazam.

Ataxia (datorată acţiunii miorelaxante) apare la doze mari, împiedicând coordonarea motorie fină şi contraindică benzodiazepinele la şoferi. Este redusă la medazepam, alprazolam şi tofisopam.

Afectarea funcţiei cognitive, cu *scăderea memoriei de lungă durată*, poate să se instaleze după tratamente de lungă durată, cu benzodiazepine.

Obişnuinţa se instalează după administrarea cronică, cu tendinţă la mărirea dozei. Se dezvoltă rapid la triazolam (benzodiazepina cu cea mai rapidă epurare), antrenând insomnie terminală, iar în cursul zilei, anxietate, confuzie, amnezie.

Farmacodependenţa este dezvoltată la administrarea de doze mari, timp îndelungat. Întreruperea bruscă declanşează sindromul de sevraj manifestat prin: insomnie, anxietate, agitaţie, stare confuzională. *Sindromul de sevraj* apare numai după câteva zile de la întreruperea administrării, în cazul benzodiazepinelor cu timpi de înjumătăţire lungi (grupul 1 şi 7), dar se declanşează brusc şi este sever, în cazul benzodiazepinelor cu timpi de înjumătăţire scurţi (triazolam, alprazolam, tofisopam, oxazepam).

Indicele terapeutic (raportul DL/DE) al benzodiazepinelor este mare (IT ~ 1000), comparativ cu barbituricele, fenotiazinele neuroleptice şi morfina, care au indici terapeutici mici (IT<100). În consecinţă, rar, o supradozare a benzodiazepinelor are sfârşit letal. *Precauţie la asocierea cu alcool sau alt deprimant SNC.*

Antidot în intoxicaţie:

Flumazenil (Anexate®)

- *str. chim.: imidazolbenzodiazepină;*
- *mecanism: antagonist competitiv al benzodiazepinelor, pentru situsul benzodiazepinic*
- *Anexate®* sol. inj. 0,1 mg / ml, i.v. bolus sau diluat în perfuzie..

Atenţie! Flumazenil poate precipita:

- sindromul de sevraj la dependenţi;
- convulsii în cazul unui tratament anticonvulsivant.

FLUMAZENIL

Str. chim.: 1,2-imidazol- 1,4-benzodiazepină.

Mecanism de acţiune: antagonist competitiv al benzodiazepinelor, pentru situsul benzodiazepinic situat pe complexul receptor GABA.

Fcin.:

Epurare prin biotransformare hepatică la metaboliţi inactivi.

T1/2 foarte scurt (T1/2 cca. 30-60 min.). Durata efectului, foarte scurtă (30-60 minute).

Fdin., Fter. şi Fgraf.:

Indicaţie: ***antidot*** în intoxicaţia acută cu benzodiazepine (doza totală: 3-5 mg, în 5-10 minute) şi pentru antagonizarea sedării benzodiazepinice din anestezia generală (doza totală: 1 mg, în 1-3 minute). Calea de administrare este intravenoasă.

În intoxicaţia acută se administrează: 0,2 mg în 30 secunde, apoi 0,3 mg şi se continuă, în funcţie de situaţie, cu câte 0,5 mg la un minut, până la 3 mg sau dacă este nevoie până la 5 mg. *Atenţie!* dacă apare o simptomatologie de excitaţie SNC, se contracarează cu midazolam sau diazepam, intravenos lent.

Ftox. şi Fepid.:

Atenţie! Administrat la indivizi cu dependenţă la benzodiazepine hipnotice sau tranchilizante (în afara situaţiei de intoxicaţie acută) flumazenil declanşează un sindrom de sevraj, cu simptomatologie de stimulare SNC până la convulsii.

4.2.5. Farmacoterapie

Indicaţiile funcţie de spectrul farmacodinamic şi profilul farmacocinetic:

- în *sindromul anxios*, diazepine din grupul 1, tip diazepam, care sunt anxiolitice intense şi cu eliminare lentă (clordiazepoxid, medazepam, etc.);
- în *hiposomnii psihogene, nevrotice*, diazepine din grupul 3, tip nitrazepam, care sunt sedativ - hipnogene intense, cu durata de acţiune intermediară;
- în *convulsii şi epilepsie*, unele benzodiazepine din grupul 3 (clonazepam, nitrazepam) şi din grupul 1 (diazepam);
- în stări spastice ale muşchilor striaţi, benzodiazepine miorelaxante (ca diazepam);
- *inducţia anesteziei generale şi preanestezie* (midazolam, diazepam);
- tratamentul alcoolismului, în curele de dezintoxicare (diazepam i.v. sau per os, în doze repetate).

4.2.6. Interacţiuni

Sinergism:

- *Atenţie!* Efectele benzodiazepinelor sunt potenţate de inhibitoarele enzimatice (ex. cimetidina, paracetamol, disulfiram), cu efecte de supradozare relativă; excepţie grupul 2, tip oxazepam, care nu este biotransformat prin oxidare.

Antagonism:

- *Atenţie! Asocierea benzodiazepinelor între ele trebuie evitată!* Se produce competiţie pentru situsurile de legare ale benzodiazepinelor, cu antagonizarea reciprocă a efectelor. Creşterea dozelor, ca urmare a necunoaşterii acestui fenomen, provoacă intoxicaţii, cu efecte paradoxale (dezorientare, agitaţie).

4.2.7. Medicamente tranchilizante benzodiazepine

4.2.7.1. Benzodiazepine tip diazepam

Str. chim.: 1- 4 benzodiazepine.

Reprezentanţi: diazepam, clordiazepoxid, medazepam, bromazepam, clorazepat, flurazepam.

Profil farmacocinetic: T1/2 lung (15-60 ore); biotransformare la metaboliţi activi (nordazepam, oxazepam), dintre care unii cu T1/2 mai lung (nordazepam, T1/2 = 30-90)), decât cel al substanţei active. Durată de acţiune lungă.

DIAZEPAM

Fcin.:

- *Lipofilie înaltă,* cu o absorbţie per os rapidă şi practic completă; *atenţie!* viteza absorbţiei crescută la asociere cu alcool. Concentraţia plasmatică maximă se atinge la cca 1 oră (0,5-1,5 ore) de la administrare; *steady state la 7 zile;*
- Zona concentraţiilor plasmatice eficace pentru efectul tranchilizant se situează între 300-400 ng/ ml, iar cea pentru efectul anticonvulsivant are pragul la 600 ng/ ml; zona concentraţiilor toxice atinge 900-1000 ng/ ml;
- Legarea de proteinele plasmatice este foarte înaltă (98,7 %);

- Distribuirea rapidă în creier, prin bariera hemato- encefalică, este urmată de redistribuirea în ţesutul adipos. *Atenţie! la obezi, posologia se stabileşte în funcţie de greutatea reală, numai în tratament de scurtă durată; în tratament de lungă durată este posibilă cumularea în ţesutul adipos, cu efecte de supradozare;*
- Biodisponibilitatea diazepamului este scăzută, per os, datorită biotransformării masive la primul pasaj hepatic. Totuşi dozele utilizate per os nu trebuie să fie crescute corespunzător efectului primului pasaj asupra substanţei active, deoarece metaboliţii formaţi sunt activi;
- Biotransformarea pe căile SOMH, la *doi metaboliţi activi* şi anume: dealkilare oxidativă la *nordazepam* (N- desmetildiazepam), cu *T1/2* mai lung (30-90 ore) decât cel al diazepamului (15-60 ore) şi 3- hidroxilare la *oxazepam* (3- hidroxidiazepam). Oxazepamul activ este glucuronoconjugat la un metabolit final inactiv;
- *Timpul de înjumătăţire* al diazepamului este *crescut* (de 2-5 ori) în cazurile în care biotransformarea hepatică este diminuată: *nou- născuţi, vârstnici, insuficienţă hepatică, consum de alcool; timpul de înjumătăţire este mai scurt la fumători;*
- Eliminarea pe cale renală, în formă de metabolit glucuronoconjugat. O parte se elimină pe cale biliară şi participă la circuitul entero- hepatic, consecinţa fiind apariţia celui de al doilea pic al concentraţiei plasmatice a diazepamului, la 6- 12 ore de la administrare;
- *Variabilitatea farmacocinetică* interindividuală este mare şi în consecinţă, *dozele trebuie individualizate foarte atent.*

Fdin., Fter. şi Fgraf.:

- Acţiunea *anxiolitică intensă* este utilă în terapia sindromului anxios, sindromului psiho-neurovegetativ, anxietăţii din nevroze şi psihoze, anxietăţii însoţite de insomnie. Dozele per os sunt: 10-30 mg/ zi, în 2-3 prize, dintre care o priză seara la culcare; 5-10 mg/zi, la vârstnici.
- Acţiunea *miorelaxantă intensă* poate fi utilizată pentru combaterea contracturilor şi stărilor spastice musculare, în doze per os de 10-30 mg/zi.
- Acţiunea *anticonvulsivantă* este indicată în stări convulsive de diferite cauze (tetanos etc) şi în starea de rău epileptic. Dozele i.m sau i.v. lent, în status epilepticus, sunt: 0,150-0,250 mg/kg, repetat la 30-60 minute; în tetanos, doze mari de peste 200 mg zi.
- Efectul *sedativ - hipnoinductor* este indicat în hiposomnia din nevroze sau psihoze. Doza per os, seara la culcare este: 5-20 mg.
- În preanestezie este util pe cale i.v., în doză de 0,5 mg/ kg

Ftox. şi Fepid.:

RA secundare:

- *somnolenţă* cu incidenţă de 5% la adult şi 10% la vârstnic ---> CI ambulator, la conducătorii auto;
- *incoordonare motorie* ---> CI majoră în miastenia gravis;
- deprimare respiratorie marcată, la injectarea rapidă pe cale i.v. ---> CI în insuficienţa respiratorie acută.

CI la mame ce alăptează. Atenţie! interzis consumul de alcool.

Farmacodependenţă fizică cu sindrom de abstinenţă redus.

RA teratogene: *fisuri labio- palatine ---> CI la gravide, în primul trimestru..*

Intoxicaţia acută este rară, deoarece doza letală este mare şi anume de peste 700 mg. Simptomatologia este de comă vigilă. Tratamentul este simptomatic. Antidotul flumazenil (antagonist al benzodiazepinelor, pe situsurile benzodiazpinelor) este injectat 0,1 mg/ ml, i.v. în bolus sau diluat în perfuzie.

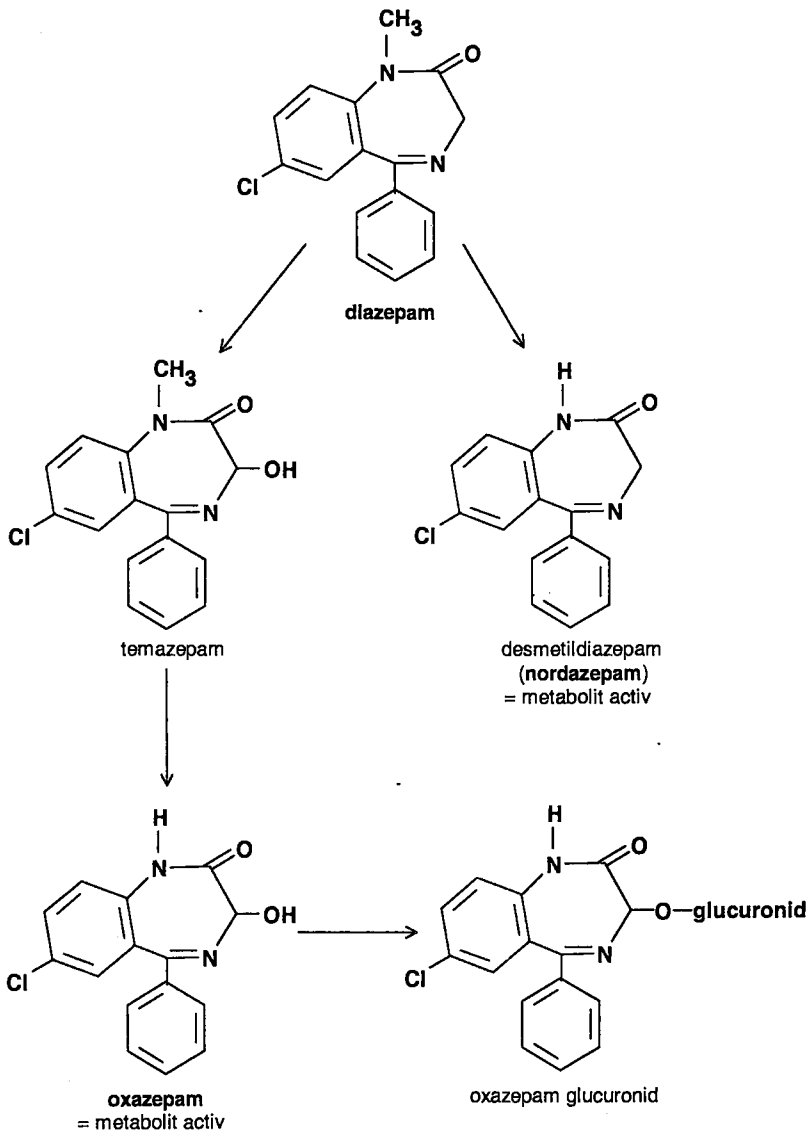


Fig. I.10. Căile de biotransformare şi metaboliţii activi ai diazepamului (după Mutschler E. şi Derendorf H., 1995; modificat)

CLORDIAZEPOXID

Profil farmacologic asemănător diazepamului, cu următoarele deosebiri:
- Absorbţia per os mai lentă;
- Biotransformare la nordazepam (metabolit activ), prin intermediul demoxepamului (metabolit activ);
- *T1/2* este de 5-15 ore pentru substanţa activă, iar pentru metaboliţii activi este lung de 30-90 ore.
- RA au frecvenţă mai scăzută, somnolenţa având frecvenţa cea mai mare (3,9% la adult); la vârstnic, somnolenţa şi miastenia sunt mai frecvente, comparativ cu adultul.

Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii ca:
- anxiolitic, per os, doze de 20-60 mg/ zi, repartizate în 2-4 prize; se poate creşte până la 100 mg/zi; la vârstnic, doze mai scăzute (5-10 mg/zi); la copii (> 6 ani), doze de 5-10 mg/zi, crescute până la 20-30 mg/zi, în anxietatea severă; pe cale injectabilă, i.m sau i.v., 50-100 mg/1, maxim 600 mg zi;
- în preanestezie, se administrează cu o seară înainte, 50-100 mg per os şi cu o oră înainte de anestezie, 100 mg i.m.

MEDAZEPAM

Profil farmacologic asemănător diazepamului, cu următoarele deosebiri:
- Biotransformare la diazepam;
- *T1/2* este lung, atât pentru medazepam (25-55ore), cât şi pentru metaboliţii activi (30-90 ore);
- Anxiolitic de intensitate mai scăzută (gradul 2, în tabelul I.2)), comparativ cu diazepamul (gradul 5);
- *Efectele hipnotic- sedativ, miorelaxant şi anticonvulsivant sunt foarte slabe* (gradul 1, în tabelul I.2.);
- RA au frecvenţă mai redusă; somnolenţa de intensitate redusă ***(tranchilizant de zi),*** este mai frecventă la vârstnici.

Fter. şi Fgraf.: indicaţie ca anxiolitic, per os, 10 mg de 2-3 ori/zi.

BROMAZEPAM

Profilul farmacologic asemănător diazepamului, *potenţa* fiind *mai mare.*

T1/2 este mai mic, respectiv 10-20 ore pentru substanţa activă şi 20 ore pentru metabolitul activ.

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţie ca anxiolitic, sedativ- hipnotic şi miorelaxant. Dozele anxiolitice sunt de 1,5-3 mg de 3 ori/zi. Dozele sedativ- hipnotice şi miorelaxante sunt mai mari: 6-12 mg de 3 ori/zi.

CLORAZEPAT

Profilul farmacologic asemănător diazepamului, cu următoarea deosebire:
este *o structură chimică inactivă,* ca atare; biotransformarea are loc în mediul acid gastric, prin decarboxilare la nordazepam activ, care se absoarbe rapid.

T1/2 gastric al clorazepatului inactiv la nordazepam activ este de 2 ore, iar T1/2 al metabolitului activ nordazepam este de 30- 65 ore.

Fter. şi Fgraf.: *clorazepat dipotasic*

Indicaţie ca anxiolitic şi anticonvulsivant.
Posologie:
- Dozele anxiolitice la adult sunt de 10-30 mg/zi, administrate în câteva prize, per os şi de 20-50 mg/zi, i.m şi i.v. După 7 zile (când se atinge starea de echilibru), este suficientă o *doză unică* de întreţinere, de 10 mg/zi. La copii (peste 21/2 ani), numai în cazuri excepţionale, 0,5 mg/kg/zi.

Atenţie! durata tratamentului, max. 4-12 săptămâni.
- Ca anticonvulsivant, în tetanos, doze foarte mari, cu respiraţie asistată.

4.2.7.2. Benzodiazepine tip oxazepam

Str. chim.: 3- hidroxi- 1,4- benzodiazepine.
Reprezentanţi: oxazepam, lorazepam.
Profil farmacocinetic: biotransformare directă, la metaboliţi glucuronizi inactivi; T1/2 scurt; durată de acţiune scurtă.

OXAZEPAM

Fcin.: biotransformare direct la metabolit glucuronoconjugat, inactiv; viteza de biotransformare nu scade la vârstnici şi în insuficienţă renală.
T1/2 şi durata de acţiune sunt scurte (T1/2 = 4-10 ore).
Ftox. şi Fepid.: RA cea mai comună este somnolenţa.
Fdin., Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii ca anxiolitic şi sedativ- hipnotic. Dozele eficace sunt: 30-120 mg/zi, în 3- 4 prize.

LORAZEPAM

Profil farmacologic: similar oxazepamului, dar cu *avantajul unei potenţe mai înalte. T1/2* al substanţei active este de 10-20 ore.
Doza habituală est de 30-120 mg/zi, administrată în 3-4 prize.

4.2.7.3. Benzodiazepine tip alprazolam

Structură chimică: 1,2- triazol- 1,4- benzodiazepine.
Reprezentanţi: alprazolam, triazolam.
Profil farmacocintic: biotransformare la un metabolit activ alfa-hidroxilat. T1/2 şi durata de acţiune scurte până la medii.

ALPRAZOLAM

Fcin.: absorbţie per os, rapidă şi completă; biotransformare hepatică, prin hidroxilare, la alfa- hidroxialprazolam, parţial activ.
T1/2 de 10- 15 ore, atât pentru substanţa activă cât şi pentru metabolitul parţial activ.
Fdin.:
Este anxiolitic, cu latenţă şi durată de acţiune relativ scurte.
Nu are efect sedativ-hipnotic.
Avantaj! Are *efect **antidepresiv***, echivalent aminelor triciclice, dar cu răspuns clinic mai rapid.
Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii: depresia anxioasă, atacul de panică.

Potenţa este mare. Dozele anxiolitice sunt de 0,25-0,50 mg de 3 ori/zi. Pot fi crescute treptat până la 3-4 mg/ zi. În atacul de panică şi în depresie, se poate atinge doza de 10 mg/zi.
Ftox. şi Fepid.:
Atenţie! sindrom de sevraj sever, la întreruperea bruscă a unui tratament prelungit, datorită duratei scurte de acţiune.

4.2.7.4. Benzodiazepine tip tofisopam

Structură chimică: 2,3- benzodiazepine.
Reprezentanţi: tofisopam.
Profil farmacocintic: biotransformare la metaboliţi inactivi. T1/2 şi durata de acţiune scurte.

TOFISOPAM

Fcin.: absorbţie per os, rapidă şi completă; biotransformare hepatică, la metaboliţi inactivi; *T1/2* este de cca 8 ore.
Fdin., Fter. şi Fgraf.:
Este anxiolitic, cu latenţă şi durată, scurte..
Nu are efect hipnotic, miorelaxant, anticonvulsivant. De elecţie în anxietate *la miastenici şi miopatici.*
Indicat ca anxiolitic, per os, în doze de 50 mg de 3 ori/zi.
Ftox.: induce uneori somnolenţă.

4.3. TRANCHILIZANTE AGONIŞTI 5- HT_{1A}

Str. chim.: azaspirodecandione.
Reprezentanţi: buspirona, gepirona, ipsapirona, tiospirona,.
Mecanism de acţiune, indirect: *agonist al receptorilor 5- HT_{1A} pre-sinaptici,* cu diminuarea eliberării şi favorizarea recaptării serotoninei.
Profil farmacodinamic: ***selectiv anxiolitic*** (imprimat de mecanismul de acţiune)*;* absente acţiunile adiacente cunoscute la benzodiazepine şi anume: sedativ- hipnotică, miorelaxantă şi anticonvulsivantă.
Efectul se instalează lent, după un tratament de peste o săptămână (datorită mecanismului indirect de acţiune).

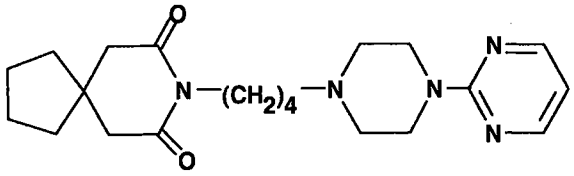
BUSPIRONA

Str. chim.: azaspirodecandionă.
Mecanism de acţiune indirect: agonist 5- HT_{1A} presinaptic.
Fcin.:
- Bd per os, mică, datorită biotransformării la nivelul primului pasaj hepatic; un metabolit este activ;
- eliminare renală şi digestivă.

Fdin., Fter. şi Fgraf.:
Anxiolitic util în *anxietatea cronică,* datorită instalării lente a efectului (zile- săptămâni). Este ineficace în atacurile de panică.
Tratamentul per os se începe cu doze mici, de 5 mg de 1-3 ori/zi, care sunt crescute treptat, la 2-3 zile, până la dozele uzuale de 20-30 mg/ zi, administrate în 2- 3 prize. ***Doza maximă este de 60 mg/zi.***

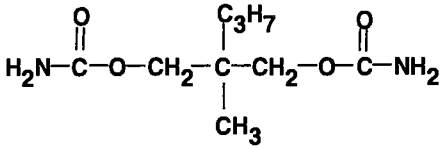
Ftox. şi Fepid.:
Sedarea este slabă; potenţarea deprimării SNC la asociere cu alcool este mai puţin gravă, comparativ cu benzodiazepinele.
RA relativ frecvente sunt: ameţeli, cefalee, stare de excitaţie, greaţă.

azaspirodecandione



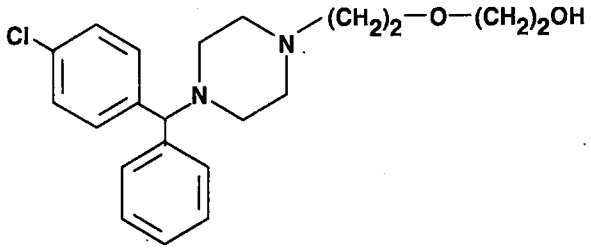
Buspirona

propandioli dicarbamaţi



Meprobamat

difenilmetani



Hidroxizina

Fig. I.11. Tranchilizante cu diverse structuri chimice

4.4. ALTE TRANCHILIZANTE

HIDROXIZIN

Fdin., Fter. şi Fgraf.:
Acţiuni farmacodinamice proprii:
- *antispastică (musculotropă şi anticolinergică), utilă în manifestările psihosomatice cu localizare digestivă;*
- antihistaminică H-1 şi antiserotoninică, cu efect antiemetic.

Posologie: p.o., la adult, 25 mg de 1-3 ori / zi şi la copil sub 8 ani, 12,5 – 25 mg /zi, în 1-3 prize.

MEPROBAMAT

Fdin. şi Ftox.:
Atenţie!
- efect miorelaxant intens ----> efect secundar: miastenie; CI: miastenia gravis;
- potenţarea deprimării SNC până la comă, produsă de alcool în cantitate mare; CI: asocierea;
- *CI:* copii sub 3 ani;
- Supradozarea poate provoca hTA severă, deprimare respiratorie şi moarte.

Fter. şi Fgraf.:
Posologie: p.o.: la adult, 400-1200 mg/zi; la copii de 3-15 ani, 100 – 400 mg /zi.

5. NEUROLEPTICE (ANTIPSIHOTICE)

5.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE SI FARMACOLOGICE

5.1.1. Baze fiziopatologice

5.1.1.1. Psihoze

Psihozele (schizofrenia, paranoia, mania) sunt tulburări de ordin calitativ ale proceselor psihice. Bolnavul nu este conştient de boala sa.
Clasificarea psihozelor:
- schizofrenii (forme: dezorganizată, catatonică, paranoidă, nediferenţiată, reziduală);
- tulburări paranoide (iluzionale: simptomele predominante sunt iluziile de persecuţie);
- tulburări schizofreniforme (similare cu schizofrenia simptomatologic, dar de durată mai scurtă);
- tulburări schizoafective;
- psihozele vârstelor înaintate (pe fond de anomalii cerebrale instalate la vârste de peste 60 de ani);
- psihoze atipice;
- tulburări psihotice reactive, de scurtă durată (durata mai puţin de o săptămână; consecinţă a stresului psihologic).

În etiologia psihozelor, respectiv a schizofreniei, sunt implicate:
- hiperactivitatea transmisiei dopaminergice, în special din sistemul frontal mezocortical şi mezolimbic, mediată de creşterea densităţii receptorilor D_2 şi asociată cu simptomele pozitive ale schizofreniei (excitaţie psihomotorie, tulburări de gândire, halucinaţii, delir);
- hiperactivitatea transmisiei serotoninergice, în sistemul motor mezolimbic, mediată de receptorii $5\text{-}HT_{2A}$ şi asociată cu simptomele negative ale schizofreniei (apatie, izolare, lentoare în vorbire).

În etiologia psihozelor paranoice are implicaţie: hiperactivitatea dopaminergică.

5.1.1.2. Baze neurochimice

În fiziopatogenia psihozelor sunt incriminate hiperfuncţiile: dopaminergică şi serotoninergică.
Transmisia dopaminergică:
Neuromediatorul chimic: dopamina (DA);

Familiile receptorilor dopaminergici se diferenţiază funcţie de sistemul efector:
- familia D_1 cuplată la AC, pozitiv prin proteina Gs (receptori post-sinaptici: D_1, D_5);
- familia D_2 cuplată la AC, negativ prin proteina Gi (receptori post şi pre-sinaptici: D_2, D_3 şi D_4).

Familia D_1 stimulează adenilatciclaza (AC), creşte concentraţia intracelulară de AMPc, Ca^{2+}.

Familia D_2 inhibă adenilatciclaza (AC), scade concentraţia intracelulară de AMPc, diminuă curenţii de Ca^{2+} dependenţi de voltaj şi amplifică curenţii de K^+.

Afinitatea şi respectiv potenţa dopaminei sunt mai mari pentru receptorii D_2 (conc. nanomolare), decât pentru D_1 (conc. micromolare).

Distribuţia receptorilor dopaminergici D_1- D_5, în creier:

D_1: neocortex, striatum; D_5: hippocampus, hipotalamus; D_2: striatum, SNpc (substanţa nigra pars compacta), glanda pituitară; D_3: nucleul accumbens, tuberculul olfactiv, hipotalamus; D_4: cortexul frontal, medulla, creierul mijlociu.

Agonişti medicamentoşi selectivi pentru D_2 sunt:
- apomorfina (emetic);
- dopamina, bromocriptina (antiparkinsoniene).

Antagoniştii medicamentoşi selectivi pentru D_2 sunt:
- sulpirid (neuroleptic);
- metoclopramid (antiemetic şi propulsiv gastric).

Unii agonişti nemedicamentoşi produc halucinaţii: ex. LSD (dietilamida acidului lisergic) (agonist D_2);

Transmisia serotoninergică:
- Neuromediatorul chimic: serotonina (5-hidroxitriptamina = 5-HT);
- Receptorii: 5-HT_{1-7}.

Receptorii 5-HT_{2A} sunt implicaţi în tulburările psihomotorii.

5.1.2. Clasificare

a) În funcţie de structura chimică:
- fenotiazine (clorpromazina, trifluopromazina, levomepromazina, clorproetazina; tioridazina, pipotiazina, periciazina, perimetazina; proclorperazina, flufenazina, trifluoperazina, tioproperazina, perfenazina) (punctul 5.2);
- azafenotiazine (protipendil);
- tioxantene (clorprotixen, clopentixol, flupentixol, zuclopentixol, tiotixen);
- butirofenone (haloperidol, benzperidol, trifluoperidol, droperidol);
- difenilbutilpiperidine (pimozid, fluspirilen, penfluridol);
- benzamide (sulpirid, tiaprid, amisulprid);
- dibenzazepine: dibenzodiazepine, dibenzoxazepine, dibenzotiazepina (clozapina; olanzapina, loxapina; clotiapina);
- benzizoxazoli (risperidon);
- indoli: oxipertina, molindona;
- alcaloizi din Rauwolfia: reserpina;

Structuri depôt (depozit, cu acţiune prelungită) sunt esteri ai neurolepticelor cu oxidril alcoolic în lanţul lateral:
- flufenazin decanoat (3 - 4 săptămâni); flufenazin oenantat (2 săptămâni);
- pipotiazin palmitat (4 săptămâni); pipotiazin undecilenat (2 săptămâni);

- flupentixol decanoat (3 - 4 săptămâni);
- haloperidol decanoat (4 săptămâni).

b) În funcţie de mecanismul de acţiune:
- *depletirea depozitelor de catecolamine* (DA, NA, ADR): reserpina;
- *antagonişti predominant* dopaminergici *D_2*: neurolepticele clasice, tip: sulpirid (antagonist selectiv, D_2); haloperidol; pimozid; flupentixol; clorpromazina;
- *antagonişti predominant* serotoninergici *5-HT 2A (raport anti 5-HT 2 / D 2 > 10):* neurolepticele moderne (atipice); ex. riperidona (antagonist 5-HT 2 / D 2, în raportul antipsihotic optim 25:1) clozapina (antagonist 5-HT_2, D_1, D_2, D_4).

c) În funcţie de profilul farmacodinamic şi utilitatea farmacoterapeutică:
- *Neuroleptice sedative*: fenotiazinele aminoalchilice (ex. levomepromazina, clorpromazina) şi piperidilalchilice (tioridazina), precum şi tioxantenele aminoalchilice (clorprotixen):
  - au efect sedativ şi anxiolitic intens; produc somnolenţă;
  - au acţiune antipsihotică (antihalucinantă şi antimaniacală) mai slabă;
  - sunt indicate în stări de agitaţie psihomotorie acută.
- *Neuroleptice "incisive"*, dezinhibitorii: benzamide (ex. sulpirid); butirofenone (ex. haloperidol); difenilbutilpiperidine (pimozid); fenotiazine piperazinilalchilice (flufenazina); tioxantene piperazinilalchilice (tiotixen):
  - au efect sedativ slab;
  - au efect antipsihotic intens, asupra siptomelor pozitive "floride" ale schizofreniei (halucinaţii, delir) şi în sindromul maniacal;
  - au efect şi asupra simptomelor negative ale schizofreniei (apatie, akinezie, indiferenţa afectivă, autism);
  - se încadrează în grupa neurolepticelor polivalente farmacoterapeutic (au efect atât asupra simptomelor pozitive, cât şi asupra celor negative).

5.1.3. Definiţie

Neurolepticele fac parte din grupa psiholeptice, alături de tranchilzante (sunt denumite şi tranchilizante majore). Efectul neuroleptic se manifestă prin *trei tipuri de acţiuni:*
- acţiuni psiho-fiziologice (= acţiune tranchilizantă majoră);
- acţiuni clinice, antipsihotice;
- acţiuni neurologice.

Aceste trei tipuri de acţiuni diferă ca intensitate, funcţie de structura chimică şi mecanismul de acţiune. Acţiunile neurologice sunt practic absente la antipsihoticele moderne, cu mecanism antagonist predominant 5-HT_2.

5.1.4. Farmacocinetică

Profil farmacocinetic general:
- per os, absorbţie variabilă, cu o variabilitate mare a concentraţiilor plasmatice;
- se leagă de proteinele plasmatice;
- biotransformare la nivelul SOMH;
- volum de distribuţie mare;
- difuziune uşoară în creier;
- relaţia dintre concentraţia plasmatică şi efectul clinic prezintă variabilitate înaltă.

5.1.5. Farmacodinamie

Acţiunile neurolepticelor sunt:
- acţiunea neuroleptică;
- alte acţiuni, proprii diferitelor structuri.

5.1.5.1. Acţiunea neuroleptică

Este caracterizată prin trei tipuri de acţiuni:
a) **Acţiuni psiho-fiziologice** (utile în terapeutică):
- scad tonusul bazal al SNC;
- nu modifică facultăţile intelectuale, dar încetinesc cursul gândirii;
- au *efect tranchilizant major* (scad tensiunea nervoasă, calmează hiperexcitabilitatea; suprimă anxietatea; produc neutralitate afectivă şi emoţională);
- au efect hipnogen (hipnoinductor) şi produc somnolenţă la dozele mari, dar uşor reversibilă; efectul hipnogen este intens la neuolepticele sedative; efectul hipnogen este de intensitate invers proporţională cu efectul antipsihotic;
- au efecte de echilibrare psiho-motorie (scad iniţiativa motorie, agitaţia şi agresivitatea);
- *acţiune antiamfetaminică* (antagonizează efectul stimulator central al amfetaminei); *eficacitatea neuroleptică antipsihotică pare a fi corelată cu acţiunea antiamfetaminică.*

Amfetamina favorizează eliberarea dopaminei în creier şi poate induce la om un sindrom comportamental similar unui episod acut de schizofrenie.

b) **Acţiuni clinice antipsihotice** (utile în terapeutică):
- acţiune antipsihotică, în psihoze acute şi cronice;
- acţiunea antipsihotică a diferitelor grupe de neuroleptice este în general selectivă asupra unor anumite "simptome psihice-ţintă".

c) **Acţiuni neurologice** (nedorite în terapeutică):
- *sindrom neurologic extrapiramidal*, cu manifestare clinică de tip sindrom Parkinson; iar experimental la animale de experienţă, cu stare cataleptică.
- *akatizie*; *diskinezie*.

Mecanismul acţiunilor neurologice extrapiramidale: antagonism D_2 extins, în ganglionii bazali, substanţa nigro-striatală.

5.1.5.2. Mecanismele acţiunii neuroleptice

Sunt:
- *depletirea catecolaminelor* (dopamină, noradrenalină, adrenalină); ex. reserpina;
- *antagonism predominant dopaminergic*, pe receptorii D_2 şi D_1, într-un raport supraunitar sau cel puţin unitar; acţiunea antipsihotică este corelată cu blocajul D_2, la nivelul căilor dopaminergice mezocorticale şi mezolimbice, în cazul neurolepticelor clasice *(tipice)* (tabelul I.3);
- *antagonism predominant serotoninergic*, pe receptorii 5-HT_2; ex. Risperidon, clozapina; acţiunea antipsihotică este corelată cu blocajul 5-HT_2, în cazul neurolepticelor noi *(atipice)* (tabelul I.3).

Corelaţia mecanism - "simptome ţintă":
- *Antagoniştii predominant D_2* acţionează predominant pe *simptomele pozitive "floride"* ale schizofreniei (halucinaţii, delir); ex. sulpirid (antagonist selectiv D_2), butirofenone, fenotiazine piperazinilalchilice (neuroleptice antiproductive);

- *Antagoniştii predominant 5-HT_{2A}* acţionează predominant pe *simptomele negative* ale schizofreniei (apatie, izolare, greutate în vorbire); ex. risperidon (5-HT 2 / D 2 = 25:1) (neuroleptice antideficitare).

Majoritatea neurolepticelor atât tipice (antagonişti predominant D2), cât şi atipice (antagonişti predominant 5-HT2A) au afinitate şi pentru alţi receptori din cadrul familiei de receptori dopaminergici D2 şi anume pentru receptorii D4 (tabelul I.3).

Ordinea descrescătoare a afinităţii şi potenţei majorităţii neurolepticelor tipice şi atipice, pentru receptorii dopaminergici, este următoarea: D2 > D4 > D1. Excepţie fac dibenzazepinele, care schimbă ordinea, şi anume: olanzapina şi loxapina (D4 > D2 > D1), iar clozapina (D4 > D1 > D2).

TABELUL I.3.

Afinitatea şi potenţa* antagonistă a neurolepticelor tipice şi atipice, la nivelul receptorilor implicaţi în efectul neuroleptic
(datele după Roth şi colab., 1995, Seeger şi colab., 1995, Schotte şi colab.,1996, Richelson E., 1999, 2000; cit. Baldessarini R.J. şi Tarazi F.I., 2001; modificat).

Neuroleptice	*D2*	*D4*	*D1*	*5-HT2A*	*Raportul potenţelor***		
					D2 / D1	*D2 / D4*	*D2 / 5-HT2A*
TIPICE							
Clorpromazina	19.0	12.30	56.0	1.40	2.94	0.64	0.07
Tioridazina	2.30	12.0	22	41.0	9.56	5.21	17.82
Flufenazina	0.80	9.30	15	19.0	18.75	11.62	23.75
Haloperidol	4.00	10.3	45.0	36.0	11.25	2.57	9.0
Pimozid	2.50	30.0	-	13.0	-	12.0	5.20
Sulpirid	7.40	52.0	≥ 1000	≥ 1000	135.13	7.02	135.13
ATIPICE							
Clozapina	180	9.60	38	1.60	0.21	0.05	0.008
Risperidon	3.30	16.6	750	0.16	227.2	5.03	0.04

*** Potenţa este exprimată în valorile Ki (nM) determinate prin competiţia cu radioliganzii, pentru legarea de receptori. O valoare Ki mică exprimă o potenţă mare.**

**** Raportul supraunitar evidenţiază o afinitate şi potenţă ridicată pentru receptorul D2 luat ca referinţă. Un raport subunitar evidenţiază o afinitate şi potenţă ridicată pentru receptorul luat pentru comparaţie.**

5.1.5.3. Alte acţiuni ale neurolepticelor

Sunt acţiuni proprii diferitelor structuri (antiemetică, sedativă, vegetative, endocrine, etc.). Astfel:
a) – Acţiune antiemetică, prin blocarea receptorilor D2, din zona bulbară chemoreceptoare declanşatoare (ZCD), au toate neurolepticele clasice tipice (cu excepţia tioridazinei); ex. proclorperazina.
b) - Acţiune sedativă; exemple: reserpina (depletirea catecolaminelor), levomepromazina clorpromazina, tioridazina, clorprotixen, clozapina (blocarea receptorilor alfa-1 din substanţa reticulată activatoare bulbară);
c) - Acţiune asupra pragului convulsivant, în sens anticonvulsivant sau invers convulsivant;
d) - Acţiune alfa-1 adrenolitică centrală (bulb, hipotalamus) şi periferică (arteriole periferice), cu hTA posturală şi hipotermie; ex. clorpromazina, tioridazina, haloperidol, clozapina, olanzapina, risperidon;
e) - Acţiune antimuscarinică, cu hiposalivaţie, constipaţie, dificultăţi în micţiune, tulburări de vedere; acţiunea antimuscarinică diminuă efectul nedorit extrapiramidal (datorat unei dominanţe funcţionale colinergice, consecutive blocajului dopaminergic produs de neuroleptice); ex. tioridazina, clorpromazina, olanzapina, clozapina;

f) - Acţiune antihistaminică H1; ex. prometazina, clorpromazina, clozapina, olanzapina;
g) - Acţiune de creştere a eliberării prolactinei prin blocarea receptorilor D2 din hipofiză, cu hiperprolactinemie;
h) – Acţiune hipotermizantă, prin alterarea mecanismelor termoreglatoare, în hipotalamus.

5.1.6. Farmacotoxicologie

R.A sunt de tip:
- obişnuinţă şi dependenţă fizică;
- efecte secundare.

Obişnuinţa apare numai pentru efectul sedativ - hipnogen.

Dependenţa fizică se manifestă prin sindrom de abstinenţă (caracterizat prin insomnie şi diskinezii de tip coreiform), numai după întreruperea unui tratament lung, cu doze mari de neuroleptice puternice.

RA de tip efecte secundare sunt de două categorii:
- *efecte neurologice*, de tip extrapiramidal (comune tuturor neurolepticelor clasice, predominant antagonişti dopaminergici); sunt numite "efecte penibile" (Predescu, 1976), deoarece apariţia lor este relativ obligatorie pentru atingerea eficacităţii terapeutice antipsihotice, cu aceste neuroleptice clasice;
- *efecte psihice, vegetative, endocrine* şi alte efecte secundare (specifice fiecărei grupe chimice).

5.1.6.1. Efectele neurologice

Sunt caracteristice neurolepticelor clasice, antagonişti predominant dopaminergici.

Mecanismul apariţiei constă în: dominanţa funcţională la nivel nigro-striat, a neuronilor colinergici, deoarece aceştia nu mai sunt modulaţi de cei dopaminergici care sunt blocaţi intens de neurolepticele clasice.

a) **Sindromul parkinsonian**

Constă în*: hipertonie, hipokinezie şi hiperkinezie (tremor).*

Apare după administrare prelungită, mai ales a neurolepticelor clasice dezinhibitoare; ex. butirofenone, fenotiazine piperazinilalchilice (tioproperazina, flufenazina), reserpină.

Este corelat cu acţiunea antipsihotică a acestor neuroleptice clasice. În acest sens s-a emis noţiunea de *"prag neuroleptic"*: "doza prag" a eficacităţii antipsihotice coincide cu doza la care apar primele tulburări motorii fine (deformarea scrisului).

Intensitatea sindromului parkinsonian depinde de selectivitatea pentru receptorii dopaminergici; creşte cu creşterea intensităţii acţiunii antipsihotice şi cu scăderea acţiunii sedative, fiind:
- frecvent şi intens, la neurolepticele clasice dezinhibitoare (ex: fenotiazine piperazinil-alchilice şi butirofenone);
- mai slab şi mai puţin frecvent, la neurolepticele clasice sedative (ex. fenotiazine amino-alchilice şi piperidilalchilice);
- practic absent, la neurolepticele moderne (atipice) antagonişti predominant sau pronunţat 5-HT_2 (benzizoxazoli ca risperidon şi dibenzazepine ca olanzapina şi clozapina).

b) **Akatizia** (gr. a + kathizein = a sta jos)

Apare în primele săptămâni.

Este o formă de tulburare extrapiramidală, manifestată prin *hiperkinezie*:
- bolnavul are o nelinişte subiectivă, cu nevoie de mişcare şi nu poate sta liniştit, în poziţie aşezat sau culcat;
- silit la aceste poziţii, prezintă mişcări ale picioarelor, constante şi necontrolabile conştient.

c) **Diskinezii (Dislepsii)**

Apar în primele zile de administrare.

Se manifestă sub formă de :
- contracturi musculare regionale (mai frecvente la fenotiazine halogenate sau piperazinil-alchilice)
- mişcări involuntare ale gurii, limbii, gâtului; crize oculogire; rigiditatea muşchilor trunchiului şi extremităţilor (la butirofenone).

Diskinezii tardive pot să apară după ani de tratament şi sunt ireversibile; la fel şi "sindromul de iepure" (tremor perioral), care este o manifestare tardivă de sindrom parkinsonian.

d) **Sindromul neuroleptic malign**

Se manifestă la supradozare, prin:
- rigiditate musculară, catatonie, stare cataleptică;
- hipertermie, transpiraţie cu deshidratare;
- mortalitate ridicată (> 10%).

Impune: oprirea neurolepticului; tratament cu miorelaxante (dantrolen, etc) şi agonişti dopaminergici (bromocriptină,etc)

Farmacoterapia R.A. neurologice ale neurolepticelor

(după Baldessarini R.. J., Tarazi F. J., 2001)

a) Antiparkinsoniene anticolinergice, în caz de:
- sindrom parkinsonian (rigiditate, hipokinezie, tremor), cu risc maxim la 5-30 zile;
- distonii acute (spasme ale muşchilor limbii, feţei, gâtului, spatelui), cu risc maxim la 1-5 zile;
- tremor peri-oral ("sindromul botului de iepure"), cu risc maxim după luni-ani.

b) Antiparkinsoniene anticolinergice sau benzodiazepine, beta-adrenolitice în caz de:
- acatizie (nelinişte motorie), cu risc maxim la 5-60 zile.

c) Prevenţie (!), deoarece farmacoterapia este nesatisfăcătoare, în caz de:
- diskinezie tardivă (diskinezie oro-facială, choreo-athetoză generalizată), cu risc maxim după luni-ani.

Atenţie! Se agravează la oprirea tratamentului.

Farmacoterapia sindromului neuroleptic malign

Este un sindrom de supradozare (catatonie, stupoare, febră, TA instabilă, mioglobinemie), cu risc maxim la săptămâni şi posibil letal.

Atenţie! Poate persista un număr de zile după oprirea tratamentului.

Terapie:
- oprirea imediată a neurolepticului;
- dantrolen (ca miorelaxant);
- bromocriptină (agonist dopaminergic D2 ce reechilibrează hipofuncţia dopaminergică instalată prin supradozarea blocajului receptorilor dopaminergici).

5.1.6.2. Efecte psihice

- stare de excitaţie trecătoare spontan, în primele două săptămâni (*"fază turbulentă"* sau "reacţie paradoxală");
- stări delirante, asociate cu tulburări vegetative, ce dispar la întreruperea administrării; mai frecvente la vârstnici, după administrare injectabilă, în special a neurolepticelor sedative (clorprotixen, tioridazină, clorpromazină);
- sindrom depresiv, cu tendinţă la sinucidere, la tratament cu reserpină şi neuroleptice incisive.

5.1.6.3. Efecte vegetative

- *simpatolitice*: de tip alfa-1 adrenolitic (fenotiazine aminoalchilice şi piperidilalchilice; butirofenone, dibenzodiazepine, benzizoxazoli) sau neurosimpatolitic (reserpina); manifestate prin somnolenţă, bradicardie, hTA;
- *antimuscarinice* vagolitice (fenotiazine aminoalchilice şi piperidilalchilice, dibenzodiazepine); manifestate prin tahicardie, hiposalivaţie, constipaţie.

5.1.6.4. Efecte endocrine

Tulburări ale funcţiilor sexuale (consecinţă a hiperprolactinemiei):
- feminine: creşterea secreţiei de prolactină, cu modificarea ciclului menstrual, amenoree, galactoree, frigiditate;
- masculine: ginecomastie, scăderea libidoului.

5.1.6.5. Alte efecte adverse

- reacţii alergice manifestate prin fotoalergii sau agranulocitoză, produse de către fenotiazine;
- efecte toxice hepatice, la fenotiazine (în special clorpromazină);
- reacţii locale (infiltrat, tromboză, embolism), la administrare injectabilă, mai ales a levomepromazinei (se preferă calea per os).

Tabelul I. 4

Profilul farmacoterapeutic şi farmacotoxicologic al neurolepticelor tipice (după Goodman-Gilman's, 2001; Stroescu V., 2001; modificat)

Grupa chimică	*Neurolepticul*	*Efect antipsihotic* *			*Reacţii adverse* *		
		anti-halucinator	*anti-maniacal*	*anti-autistic*	*Efect sedativ psihomotor*	*Tulburări motorii extra-piramidale*	*Efecte vegetativo-litice*
Fenotiazine	Clorpromazină	2	1	1	3	1	3
	Levomepromazină	1	2	0	5	1	4
	Tioridazină	1	1	0	3	1	3
	Pipotiazină	1	2	4	1	4	1
	Trifluoperazină	3	4	2	1	4	1
	Flufenazină	4	4	2	1	4	1
Butirofenone	Haloperidol	5	5	3	1	4	1
Difenilbutil-piperidine	Pimozid	4	3	3	1	3	1
Benzamide	Sulpirid	3	0	5	1	2	1

* Intensitatea efectului este prezentată în grade de la 0 (efect nul) la 5 (efect foarte puternic).

5.1.7. Farmacoterapie şi farmacografie

Indicaţii:
- ca neuroleptice, în *psihoze* (schizofrenie, paranoia, manie, stări maniaco-depresive);
- ca tranchilizante, la doze mici, în practica nepsihiatrică, pentru indicaţiile tranchilizantelor;

- asociate cu antidepresive, în stările maniaco-depresive;
- ca *antivomitive*, în greţuri şi vome intense (fenotiazine piperazinilalchilice);
- în anesteziologie: tehnica de anestezie potenţată (fenotiazinele sedative); neurolept-analgezia (droperidol).

Clasificarea farmacoterapeutică a neurolepticelor:
- *Sedative;*
- *Incisive, dezinhibitorii.*

Criterii de alegere a neurolepticelor în psihoze:
- Neurolepticele sedative, în stări psihotice sau nepsihotice, manifestate acut cu excitaţie psihomotorie, tensiune emoţională şi anxietate; preferabil, o singură doză seara;
- Neurolepticele incisive, dezinhibitorii, de elecţie în tratamentul simptomelor pozitive ale schizofreniei (tulburări de gândire, halucinaţii, ideaţie delirantă) şi în sindromul maniacal. Face excepţie sulpirid, care nu este eficace ca antimaniacal, în schimb este foarte eficace ca antiautistic;
- Neurolepticele moderne, antagoniste 5-HT 2, de elecţie în tratamentul simptomelor negative ale schizofreniei (apatie, apragmatism, autism).
- Neurolepticele depôt şi retard,în psihozele cronice.

Avantajele neurolepticelor depôt (esteri) şi retard (forme farmaceutice):
- asigurarea continuităţii tratamentului, în ambulatoriu ;
- doza globală este redusă şi sunt diminuate RA.

Terapia de întreţinere:
Se instituie la pacienţii care au prezentat episoade acute de schizofrenie şi anume:
- după un episod, terapie de întreţinere timp de un an;
- după două sau mai multe episoade, terapie de întreţinere timp de minim 5 ani sau cu durată nelimitată.

Posologia neurolepticelor este în corelaţie cu *potenţa*.

Corelaţia între potenţa clinică relativă (Po_r) şi posologia uzuală p.o. (mg/zi), luând ca referinţă clorpromazina cu potenţa = 1 şi posologia între 100-800 mg/zi:
- Potenţă mică (1-5), cu posologie între limitele de 50 – 800 mg/zi (clorpromazina, tioridazina, clorprotixen, clozapina);
- Potenţă medie (5-10), cu posologie între limitele de 30 – 150 mg/zi (molindona, loxapina);
- Potenţă mare (10-50), cu posologie între limitele de 5 – 20 mg/zi (trifluoperazina, flufenazina, tiotixen, haloperidol, olanzapina).
- Potenţă foarte mare (100), cu posologie între limitele de 2 – 10 mg/zi (pimozid, risperidon)

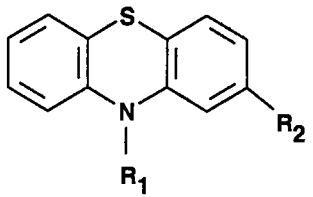
5.1.8. Farmacoepidemiologie

CI: Parkinsonism, epilepsie.

5.2. NEUROLEPTICE FENOTIAZINICE

5.2.1. Relaţii structură chimică- profil farmacologic

Neurolepticele fenotiazinice prezintă:
- nucleul de fenotiazină (dibenzo-1,4-tiazină);
- radicali în poziţiile 2 şi 10;



Denumirea	R_1	R_2
Derivaţi aminoalchilici		
Clorpromazina	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	$-Cl$
Triflupromazina	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	$-CF_3$
Levomepromazina	$-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-N(CH_3)_2$	$-OCH_3$
Derivaţi piperidilalchilici		
Tioridazina	$-(CH_2)_2$-piperidin-1-il-3-CH_3	$-SCH_3$
Periciazina	$-(CH_2)_3-N$-piperidin-4-ol	$-CN$
Derivaţi piperazinilalchilici		
Proclorperazina	$-(CH_2)_3-N$-piperazin-1-il-4-CH_3	$-Cl$
Trifluperazina	$-(CH_2)_3-N$-piperazin-1-il-4-CH_3	$-CF_3$
Tioproperazina	$-(CH_2)_3-N$-piperazin-1-il-4-CH_3	$-SO_2-N(CH_3)_2$
Flufenazina	$-(CH_2)_3-N$-piperazin-1-il-4-CH_2-CH_2-OH	$-CF_3$
Perfenazina	$-(CH_2)_3-N$-piperazin-1-il-4-CH_2-CH_2-OH	$-Cl$

Fig. I.12. Structurile chimice ale unor neuroleptice fenotiazine

Radicalii din poziţia 10:
- au catena dreaptă (ex. clorpromazina) sau ramificată (ex. levomepromazina);
- au obligatoriu un atom de azot, la distanţă de trei atomi de carbon, faţă de azotul din 10 (distanţa de doi atomi de carbon este caracteristică pentru fenotiazinele antihistaminice);
- azotul poate fi terminal terţiar sau poate face parte dintr-un heterociclu (piperidinic, piperazinic).

Radicalii din poziţia 2:
- sunt "farmacofori", influenţând intensitatea acţiunii;
- pot fi Cl, Br, CF_3, metoxi;
- radicalul trifluormetil (CF_3) induce intensitatea cea mai mare de acţiune neuroleptică antipsihotică, dar şi de efecte nedorite extrapiramidale.

Clasificarea fenotiazinelor neuroleptice, funcţie de radicalii din poziţia 10:
- aminoalchilice, cu lanţ alifatic neramificat (ex. clorpromazina, clorproetazina, triflupromazina) şi cu lanţ alifatic ramificat (ex. levomepromazina);
- piperidilalchilice (ex. tioridazina, pipotiazina, periciazina, perimetazină);
- piperazinilalchilice (ex. proclorperazina, flufenazina, trifluoperazina, perfenazina, tioproperazina).

5.2.2. Farmacodinamie

Tipuri de acţiuni farmacodinamice:
- acţiune neuroleptică, cu componentă sedativă (derivaţii aminoalchilici şi piperidilalchilici) sau dezinhibitoare (derivaţii piperazinilalchilici);
- acţiune antiemetică (prin deprimarea zonei receptoare din bulb);
- acţiune hipotermizantă (prin deprimarea centrului termoregulator);
- efecte nedorite neurologice (derivaţii piperazinilalchilici);
- acţiuni vegetative simpatolitice şi parasimpatolitice;
- alte acţiuni proprii: anticonvulsivantă, analgezică, anestezică locală, antifibrilantă, antihistaminică.

Intensitatea acestor acţiuni diferă, funcţie de subgrupa chimică.

5.2.3. Farmacoterapie

Indicaţii funcţie de profilul farmacologic al fiecărei subgrupe chimice.

A. **Fenotiazine aminoalchilice** (*tip: clorpromazină şi levomepromazină*)

Profil farmacologic:
- *efect sedativ*, hipnogen şi deprimant psihomotor pronunţat (mai intens la levomepromazină);
- efect antipsihotic moderat;
- *efecte vegetative* evidente alfa-1 adrenolitice şi antimuscarinice (mai intense la levomepromazină);
- sindrom extrapiramidal slab, numai la administrare prelungită.

Indicaţii:
- stări de excitaţie şi agitaţie psihomotorie acută, psihotică sau nu;
- preanestezie şi anestezie potenţată.

B. **Fenotiazine piperidilalchilice** (*tip: tioridazină şi pipotiazină*)
Profil farmacologic:
- efect sedativ, hipnoinductor moderat (tioridazina) şi slab (pipotiazina);
- efect antipsihotic modest; efect antiautistic intens, la pipotiazină;
- efect anticolinergic puternic (tioridazina) şi slab (pipotiazina);
- sindrom extrapiramidal redus.

Indicaţii:
- agitaţie;
- depresie anxioasă; ca adjuvante ale antidepresivelor;
- autism (pipotiazina).

C. **Fenotiazine piperazinilalchilice** (*tip: proclorperazină şi flufenazină*)
Profil farmacologic:
- efect sedativ relativ slab;
- *efect intens antipsihotic (antihalucinator şi antimaniacal);*
- *efect antiemetic;*
- efecte nedorite extrapiramidale intense, mai ales de tip *diskinezie* (contracţii spastice ale muşchilor ochilor, limbii, gâtului), la doze incipiente mari;
- efecte vegetative reduse.

Indicaţii:
- schizofrenie; manie;
- greţuri, vomă (proclorperazina).

5.2.4. Interacţiuni

Sinergism:
- fenotiazinele sedative cu alcool şi alte deprimante SNC;
- fenotiazinele parasimpatolitice, *cu alte anticolinergice* (antidepresive triciclice, antihistaminice fenotiazinice, antiparkinsoniene anticolinergice);

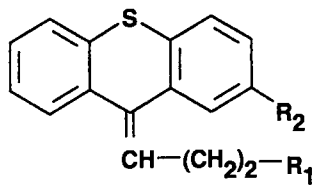
Antagonism:
- fenotiazinele neuroleptice cu antiparkinsoniene dopaminergice (levodopa şi agoniştii dopaminergici).

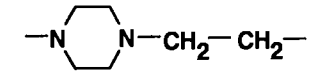
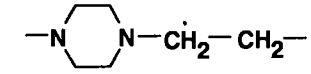
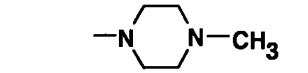
5.2.5. Influenţarea testelor de laborator

In urină:
- pot scădea estrogenii (inhibarea ovulaţiei), gonadotrofinele.

5.3. NEUROLEPTICE TIOXANTENE

Reprezentanţi: clorprotixen, clopentixol, flupentixol, zuclopentixol, tiotixen.
Forme depôt i.m.: clopentixol decanoat şi flupentixol decanoat
Str. chim.:
Tioxantenul are structura asemănătoare cu fenotiazina, dar în loc de azot în poziţia 10 se află un carbon.
Lanţul lateral este legat la carbonul 10, printr-o dublă legătură.



Denumirea	R_1	R_2
Clorprotixen	$-N(CH_3)_2$	$-Cl$
Clopentixol		$-Cl$
Flupentixol		$-CF_3$
Tiotixen		$-SO_2-N(CH_3)_2$

Zuclopentixol – izomerul cis (Z) al clopentixolului

Fig. I.13. Structurile chimice ale unor neuroleptice tioxantene

Profil farmacologic:
- efecte asemănătoare cu fenotiazinele;
- efectul antipsihotic, mai intens ca la fenotiazine;
- efecte adverse vegetative, mai slabe;
- sindrom extrapiramidal de intensitate corelată cu tipul lanţului lateral de la C10 (similar fenotiazinelor); intens la tiotixen.

Tioxantenele se clasifică în:
- *sedative* (derivaţi aminoalchilici cum este clorprotixen şi unii derivaţi piperazinilalchilici cum este clopentixol);
- *dezinhibitoare "incisive"* (unii derivaţi piperazinilalchilici cum este tiotixenul).

5.4. NEUROLEPTICE BUTIROFENONE

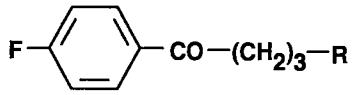
Reprezentanţi: haloperidol, benzperidol, trifluoperidol, droperidol.
Profil farmacologic:
- efecte asemănătoare cu fenotiazinele piperazinice;
- *acţiune neuroleptică dezinhibitorie incisivă, polivalentă; efect antipsihotic antihalucinator şi antimaniacal foarte intens, iar antiautistic moderat;*
- *tulburări extrapiramidale foarte intense;*
- efecte vegetative simpatolitice foarte slabe;
- efect sedativ slab;
- reactivarea crizelor epileptice.

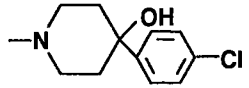
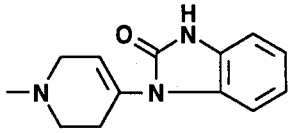
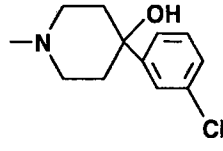
Indicaţii: psihoze (schizofrenie, manie) cu agresivitate şi stări halucinatorii; delir acut.

DROPERIDOL

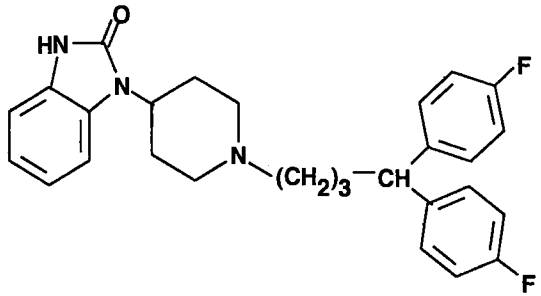
- Latenţă şi durată scurte (2 -3 minute şi respectiv 30 minute, la administrare i.v.);
- Indicaţii: urgenţe psihiatrice; neuroleptanalgezie.

butirofenone



Denumirea	R
Haloperidol	
Droperidol	
Trifluperidol	

difenilbutilpiperidine



Pimozid

Fig. I.14. Structurile chimice ale unor neuroleptice butirofenone şi difenilbutilpiperidine

5.5. NEUROLEPTICE DIFENILBUTILPIPERIDINE

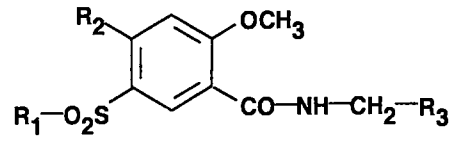
Reprezentanţi: pimozid, fluspirilen, penfluridol.
Profil farmacologic:
- neuroleptice apropiate chimic şi farmacologic de butirofenone;
- *antipsihotice polivalente foarte potente şi de durată lungă; efect antihalucinator intens, iar antimaniacal şi antiautistic moderat;*

- efectele vegetative anticolinergice foarte slabe.
- tulburări extrapiramidale moderate;
- efect sedativ foarte slab.

5.6. NEUROLEPTICE BENZAMIDE

Reprezentanţi: sulpirid, tiaprid, amisulprid

benzamide



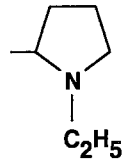
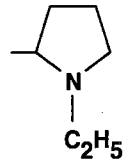
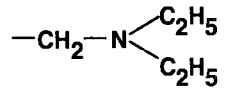
Denumirea	R_1	R_2	R_3
Amisulprid	$-C_2H_5$	$-NH_2$	
Sulpirid	$-NH_2$	$-H$	
Tiaprid	$-CH_3$	$-H$	

Fig. I.15. Structurile chimice ale unor neuroleptice benzamide

Profil farmacologic:
- *antagonist selectiv D_2 şi D_4 (cu predominanţă D_2);*
- *neuroleptic dezinhibitor incisiv foarte puternic, cu efect antipsihotic antihalucinator moderat, fără efect antimaniacal, dar cu efect antiautistic foarte intens;*
- *antidepresiv.*

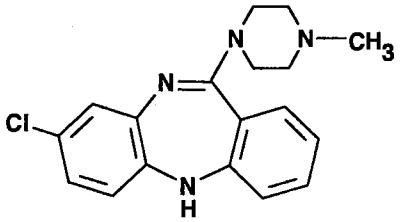
Avantaj: sindrom extrapiramidal moderat; efecte vegetativolitice şi sedative foarte slabe.

5.7. NEUROLEPTICE DIBENZAZEPINE

Reprezentanţi:
- dibenzodiazepine: clozapin,
- benzodiazepine: olanzapin;
- dibenzoxazepine: loxapin;
- dibenzotiazepine: clotiapin.

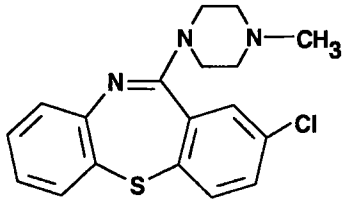
Profil farmacologic:
- *neuroleptice atipice* (blocanţi neselectivi ai receptorilor dopaminergici D_1, D_2 şi D_4, fiind blocanţi şi ai receptorilor serotoninergici 5-HT_{2A}, precum şi ai celor muscarinici, adrenergici alfa-2 şi beta precum şi histaminergici H_1); clozapin are afinitate înaltă pentru receptorii 5-HT_{2A} şi D_4; la olanzapin blocajul este predominant 5-HT_{2A};
- efecte antipsihotice, adrenolitice şi anticolinergice;
- *avantaj: risc minim de tulburări motorii neurologice;*
- RA specifice grupei chimice sunt relativ frecvente şi unele grave; de ex.: supresia măduvei hematoformatoare şi *agranulocitoză* reversibilă, dar posibil fatală, provocată de clozapin, cu o frecvenţă de 1-2% (impune monitorizarea leucogramei); de aceea, clozapin este antipsihotic de rezervă pentru cazuri refractare;
- antipsihotice polivalente (active atât pe simptomele positive "floride" cât şi pe cele negative), cu eficacitate antipsihotică mai ales pe simptomele negative ale schizofreniei.

dibenzodiazepine



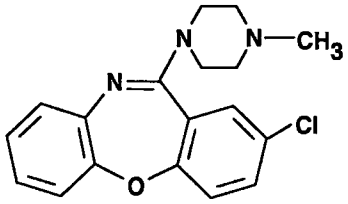
Clozapina

dibenzotiazepine



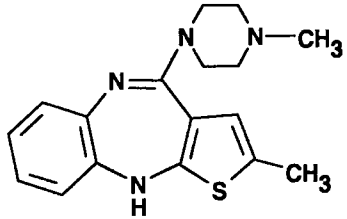
Clotiapina

dibenzoxazepine



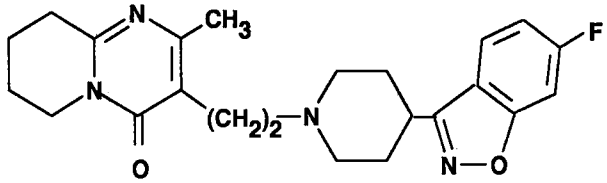
Loxapina

benzodiazepine



Olanzapina

benzizoxazoli



Risperidona

Fig. I.16. Neuroleptice atipice cu diverse structuri chimice

5.8. NEUROLEPTICE BENZIZOXAZOLI. ANTAGONIŞTI PREDOMINANT 5-HT_2

Tip: risperidon (cap de serie)
Profil farmacologic:
- încadrare la *neurolepticele atipice,* deoarece afinitatea pentru receptorii dopaminergici D_1 este nulă, pentru D_2 este mai redusă şi este mai ridicată pentru receptorii serotoninergici 5-HT_2;
- *mecanism antagonist, predominant pe receptorii serotoninergici 5-HT_2 ;*
- *eficacitate predominantă* asupra *simptomelor negative (deficitare)* al psihozelor (pierderea iniţiativei, indiferenţă afectivă, apatie, limbaj sărac, vorbire lentă, izolare, încetinirea activităţii psihomotorii cu akinezie).

RISPERIDON

Fcin.:
- absorbţie bună, per os;
- metabolitul hidroxilat (9- hidroxirisperidon) este activ;
- T1/2 total (risperidon şi 9- hidroxirisperidon) este peste mediu (T1/2 aprox. 19,5 h).

Fdin.:
- *neuroleptic atipic* (cu afinitate mai redusă pentru receptorii D_2, comparativ cu receptorii 5-HT_2);
- *antagonist predominant 5-HT_2 (raportul blocajului 5- HT_2/ D = 25:1);*
- *neuroleptic polivalent,* având eficacitate asupra simptomelor pozitive şi negative ale schizofreniei, *cu predominanţă pe simptomele negative (manifestări autistice);*
- efect sedativ, slab;
- ***atenţie! potenţă foarte mare*** *(în manifestări psihotice acute, potenţă mai mare de cca 50-100 ori, faţă de clorpromazină şi de 1- 5 ori, faţă de haloperidol)* (punctual 5.1.7.).

Ftox. şi Fepid.:
Avantajul, faţă de neurolepticele tipice antagonişti predominant dopaminergici, este *absenţa practic a tulburărilor motorii extrapiramidale* (relativ rar, diskinezie tardivă sau sindrom malign la supradozare).

RA secundare, specifice, sunt: efecte de stimulare SNC (insomnie, agitaţie), disfuncţii la nivelul centrului hipotalamic al saţietăţii (creştere ponderală), tulburări de natură vasculară (cefalee, rinită) şi tulburări de vedere.

CI: deprimarea SNC indusă prin consumul de etanol sau medicamente deprimante SNC.

Fter. şi Fgraf.:
Risperidon este *antipsihotic de primă linie.*
Indicaţia este în manifestările psihotice *acute,* tratament pe termen scurt.
Posologia, în administrare per os, începe cu doze mici de 1 mg de 2 ori/ zi şi se continuă cu 4- 8 mg/ zi, în 1- 2 prize.

5.9. ALKALOIZI DIN RAUWOLFIA

Reprezentanţi: reserpina
Mecanism de acţiune: depleţia depozitelor de catecolamine (NA, ADR, DA).
Fdin. şi Fter.:
- neurosimpatolitic antihipertensiv, indicat în HTA;
- neuroleptic, indicat în psihoze.

Ftox.:
RA secundare
- de tip neurosimpatolitic;
- la dozele neuroleptice: depresie cu tendinţă la sinucidere.

(A se vedea şi Secţiunea I: Neurosimpatolitice).

6. ANTIDEPRESIVE (Psihoanaleptice)

6.1. BAZE PSIHOPATOLOGICE ŞI FARMACOLOGICE

6.1.1. Baze psihopatologice

6.1.1.1. Depresia

Clasificări ale depresiilor:
Criterii: simptomatic; etiologic; nosologic.
Clasificarea simptomatică este utilă pentru farmacoterapie.
a) *Clasificarea simptomatică,* funcţie de simptomele cardinale, în special manifestările psihomotorii:
- depresia inhibată (corespunzătoare asteniei psihomotorii);
- depresia agitată (corespunzătore agitaţiei psihomotorii).

b) *Clasificarea etiologică (Katzung, 2001):*
- depresia secundară sau reactivă (ca reacţie la stres, supărări, boli); reprezintă aprox.60 % din cazurile de depresie;
- depresia endogenă (datorată unor tulburări biochimice genetice, cu incapacitate de a face faţă la stresul obişnuit); cca 25 % cazuri;
- depresia asociată cu tulburări afective bipolare, de tip maniaco- depresiv (= boala maniaco-depresivă); cca 15 % cazuri.

c) *Clasificarea nosologică,* funcţie de originea simptomelor, în sfera psihogenă sau somatogenă (Kielholz, cit.Poldinger, 1983, cit. Dobrescu, 1989):
- depresii psihogene:
  - depresii reacţionale;
  - depresii de epuizare;
  - depresii nevrotice;
- depresii endogene:
  - depresii ciclice;
  - depresii periodice;
  - depresii tardive;
  - depresii schizofrenice;
- depresii somatogene:
  - depresii simptomatice (consecinţa unor boli şi suferinţe somatice);
  - depresii organice (senilă, aterosclerotică, etc.).

d) *Clasificarea clinică* a tulburărilor depresive:
- episodul depresiv major (sau tulburarea unipolară endogenă, melancolia) include anhedonia (pierderea interesului şi a plăcerii);
- distimia (tulburare depresivă cronică), cu simptome mai uşoare, dar de durată prelungită (câţiva ani), comparativ cu episodul depresiv major.

➢ ***Sindromul depresiv***
Se caracterizează prin:
- simptome cardinale;
- simptome asociate.

Simptome cardinale: scăderea tonusului neuro-psihic, cu
- stare depresivă (tristeţe, melancolie, deprimare, sărăcie afectivă), însoţită uneori de anxietate, iritabilitate;
- inhibiţia proceselor gândirii (gândire greoaie, lipsă de imaginaţie, scăderea concentrării şi memoriei);
- idei obsesive (pesimiste, de suicid);

- tulburări cantitative psihomotorii, fie astenie (oboseală, mişcare lentă, adinamie; vorbire monotonă), fie agitaţie (neastâmpăr, cu atitudine plângăreaţă şi subiecte hipocondrice).

Simptome asociate:
- psihice (descurajare, insatisfacţie, nihilism, sentiment de vinovăţie), în special la vârstnici şi în depresiile endogene;
- tulburări de somn (hiposomnie intermitentă şi terminală);
- tulburări somatice:
  - dureri (cefalee, nevralgii, mialgii, dureri de tip reumatic, parestezii);
  - cardiace (palpitaţii, dureri anginoase);
  - respiratorii (dispnee, senzaţie de constricţie toracică);
  - digestive (hiporexie, greţuri, etc.);
  - uro-genitale (dereglări menstruale, diminuarea libidoului, etc.).

➢ ***Depresia mascată***
Se manifestă prin acuze de tulburări somatice.

➢ ***Depresia tardivă***
Apare după vârsta de 65 ani şi are diferite manifestări:
- melancolie tardivă sau de involuţie;
- depresie psihogenă;
- depresie simptomatică;
- depresii iatrogene.

➢ ***Depresia atipică***
Se manifestă prin: labilitate afectivă, respingerea unei atitudini sensibile, tulburări ale apetitului.

6.1.1.2. Baze neurochimice

Teoria monoaminică a depresiei (Schildkraut, 1965) subliniază faptul că în depresie sunt incriminate hipofuncţiile: adrenergică şi serotoninergică.

Neuromediatorii deficitari în depresii:
- catecolaminele (NA, ADR);
- serotonina (5-HT).

Enzima MAO-A (monoaminoxidaza-subtipul A) este enzima mitocondrială implicată specific în degradarea NA şi 5-HT.

DA şi tiramina sunt degradate nespecific de către MAO (atât de subtipul A, cât şi de subtipul B).

Receptorii implicaţi în antidepresie:
- beta-1;
- 5-HT 1A.

6.1.2. Definiţia antidepresivelor

Antidepresivele sunt denumite şi *timoanaleptice.* Ele influenţează pozitv starea timică (tonusul afectiv, dispoziţia), ameliorând depresia.

Antidepresivele fac parte din grupa *psihoanaleptice.*

Psihoanalepticele (= stimulatoare ale tonusului psihic)
- în sens restrâns, cuprind: - exclusiv antidepresivele;
- în sens larg, cuprind grupele: antidepresive; psihostimulante (excitante SNC); neurotonice.

6.1.3. Clasificarea antidepresivelor

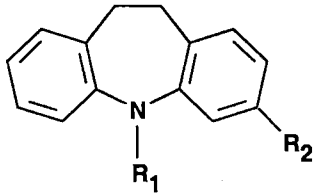
6.1.3.1. Clasificarea antidepresivelor, funcţie de criteriul farmacoterapeutic

- Timoleptice, cu efect de redresare a stării timice (dispoziţiei). Se clasifică în:
  - timoleptice clasice, tipice şi
  - timoleptice noi, atipice.

- Timeretice, cu efect psihostimulant, dezinhibitor, energizant. Se clasifică în:
  - timeretice clasice, IMAO neselective şi ireversibile, şi
  - timeretice noi, IMAO-A selective şi reversibile.

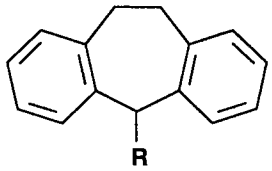
Amine triciclice

dibenzazepine



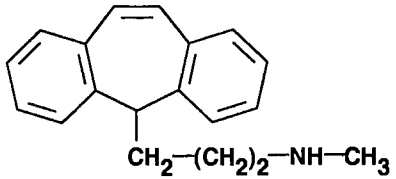
Denumirea	R_1	R_2
Clomipramina	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	$-Cl$
Desipramina	$-(CH_2)_3-NH-CH_3$	$-H$
Imipramina	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	$-H$
Trimipramina	$-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-N(CH_3)_2$	$-H$

dibenzocicloheptadiene



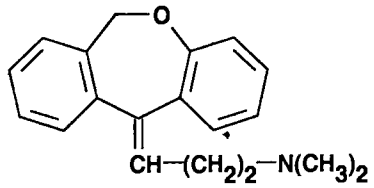
Denumirea	R
Amitriptilina	$=CH-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$
Nortriptilina	$=CH-CH_2-CH_2-NH-CH_3$

dibenzocicloheptatriene



Protriptilina

dibenzoxepine



Doxepina

Fig. I.17. Structurile chimice ale unor timoleptice tipice, amine triciclice

6.1.3.2. Clasificarea timolepticelor, funcţie de structura chimică:

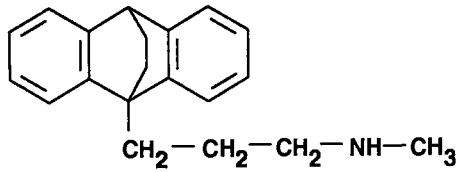
Sunt amine triciclice, tetraciclice, biciclice şi alte structuri.

Grupele chimice şi substanţele timoleptice curent utilizate în farmacoterapeutică, sunt următoarele:

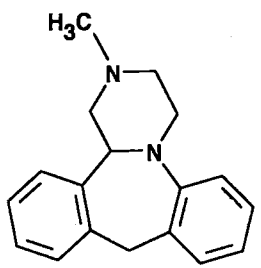
- Aminele triciclice
  - dibenzazepine (imipramina, clomipramina, trimipramina, desipramina, dibenzepina, amoxapina (= metabolitul activ al neurolepticului atipic loxapina);
  - dibenzocicloheptadiene şi heptatriene (amitriptilina, protriptilina, nortriptilina);
  - dibenzoxepine (doxepina);
- Amine tetraciclice
  - dibenzobiciclooctadiene (maprotilina);
  - pirazinoazepine (mianserina).
- Amine biciclice: derivaţi diferiţi (trazodon, viloxazina);
- Alte structuri (tianeptin, milnacipran, bupropiona, venlafaxin, amfebutamona, nafazodon).

Amine tetraciclice

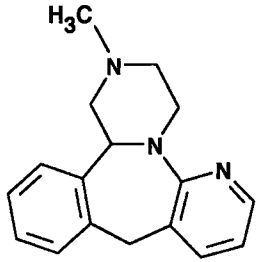
dibenzobiciclooctadiene



Maprotilina



Mianserina



Mirtazapina

Fig. I.18. Structurile chimice ale unor timoleptice, amine tetraciclice: tipice (maprotilina) şi atipice (mianserina şi mirtazapina)

6.1.3.3. Clasificarea timereticelor, funcţie de selectivitatea acţiunii şi structura chimică

- Timereticele clasice IMAO neselective şi ireversibile:
  - hidrazine (ex. fenelzina, nialamida);
  - ciclopropilamine (ex.tranilcipromina);

IMAO clasice neselective nu mai justifică utilizarea.

- Timereticele noi, selective IMAO-A:
  - benzamide (moclobemid).

6.1.3.4. Clasificarea timolepticelor clasice, tipice, triciclice şi tetraciclice, funcţie de criteriul terapeutic (componenta psihomotorie) (după Kielholtz şi Poldinger, 1983; Mutschler E. şi Derendorf H., 1995; completată):

- Timoleptice cu efect psihomotor *activator*, efect energizant, tip dezipramină (dezipramina, nortriptilina, protriptilina, oxaprotilina);
- Timoleptice cu efect psihomotor *stabilizator*, tip imipramină (imipramina, clomipramina, maprotilina);
- Timoleptice cu componentă psihomotorie *sedativă* şi anxiolitică, de diminuarea a agitaţie, tip amitriptilină (amitriptilina, doxepina, trimipramina).

6.1.3.5. Clasificarea antidepresivelor, funcţie de mecanismul de acţiune:

- Inhibitoare ale recaptării din fanta sinaptică, a catecolaminelor (NA, ADR) şi / sau serotoninei (5-HT);
- Blocante ale receptorilor alfa-2 presinaptici, din auto- şi hetero-sinapsele angrenajului sinaptic adreno-serotoninergic;
- Inhibitoare ale MAO, clasice neselective (IMAO) sau moderne selective MAO-A (IMAO-A);
- Alte mecanisme: de exemplu antagonişti 5-HT2 (mianserina).

I. Inhibitoarele recaptării NA şi/sau 5-HT:

- Inhibitoare *neselective*, ale recaptării NA şi 5-HT: nortriptilină, imipramină, amitriptilină, doxepină;
- Inhibitoare *selective ale recaptării NA*: dezipramină, maprotilină, oxaprotilină, reboxetin;
- Inhibitoare moderne *selective ale recaptării 5-HT (ISRS)*: citalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin.
- Inhibitoare neselective slabe ale recaptării NA sau/şi 5-HT (atipice) cu sau fără inhibiţia recaptării DA.

Mecanismul de acţiune: inhibarea selectivă sau neselectivă a recaptării NA şi/sau 5-HT. Gradul de neselectivitate se extinde şi prin blocarea receptorilor colinergici muscarinici, alfa-1 adrenergici şi histaminergici H1.

Mecanismul de inhibare a recaptării NA şi/sau 5-HT, neuromediatori deficitari în stările depresive, conduce la creşterea concentraţiei acestora în fanta sinaptică. Acest mecanism primar este urmat probabil de o modificare a densităţii receptorilor pentru neuromediatorii respectivi din creier, în timp de câteva săptămâni de administrare a antidepresivului, interval de timp ce corespunde latenţei lungi de instalare a efectului.

II. Blocante moderne ale receptorilor alfa-2 presinaptici: *mirtazapin.*

Acţionează complex, la nivelul angrenajelor sinaptice adreno-serotoninergice (fig. I.19).

- stimularea sinapselor adrenergice, prin blocarea autoreceptorilor presinaptici alfa-2 şi favorizarea eliberării NA în fanta sinaptică;
- stimularea sinapselor serotoninergice, prin blocarea auto- şi hetero-receptorilor presinaptici alfa-2 şi favorizarea eliberării 5-HT din citoplasmă în fanta sinaptică şi respectiv din depozitele presinaptice;

NA acumulată activează receptorii beta-1; 5-HT acumulată activează receptorii 5-HT_{1A};

AVANTAJ:

- nu are efecte secundare de stimulare prin serotonina acumulată, a receptorilor 5-HT_2 (agitaţie psihomotorie) şi nici a receptorilor 5-HT_3 (greaţă, vomă), deoarece blochează şi aceşti receptori.

III. IMAO:

- IMAO clasice, neselective şi ireversibile: fenelzina, nialamida, tranilcipromina;
- IMAO-A moderne, *selective şi reversibile: moclobemid.*

MAO-A este subtipul de monoaminoxidază ce metabolizează specific NA şi 5-HT.

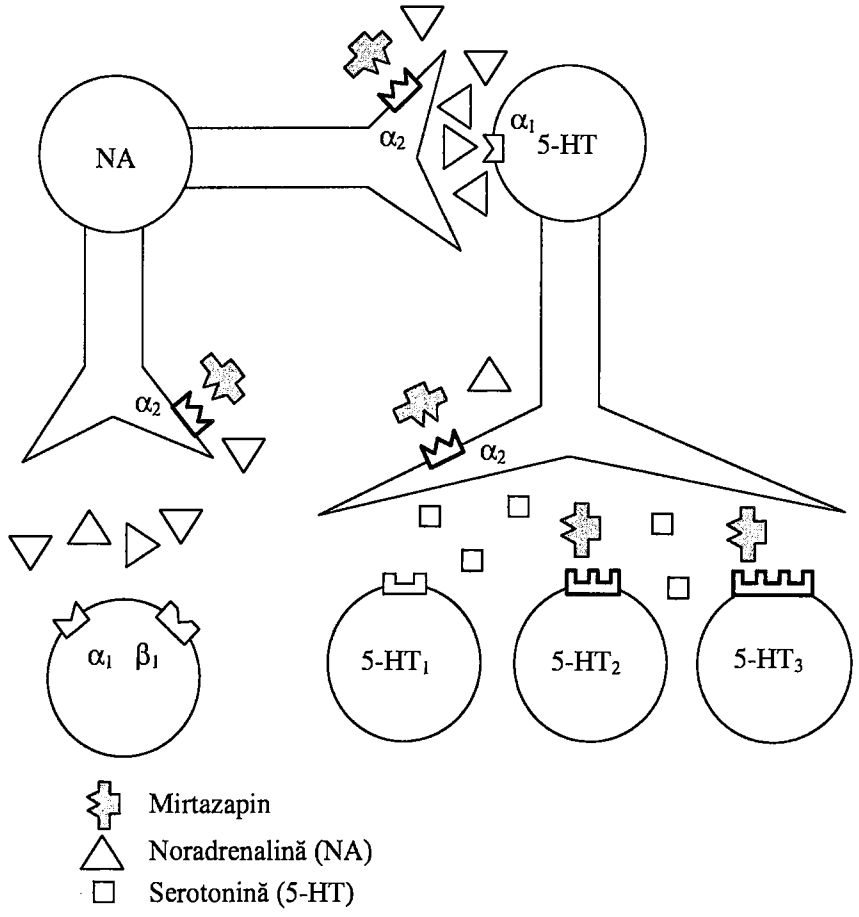


Fig. I.19. Locurile de acţiune ale antidepresivului mirtazapin la nivelul receptorilor presinaptici alfa adrenergici, din autosinapsa adrenergică şi heterosinapsa adreno-serotoninergică (după Organon Intern.)

Mecanismul de tip IMAO inhibă reacţia de degradare catalizată de MAO şi permite creşterea concentraţiei neuromediatorilor (NA, 5-HT şi DA) în citoplasma neuronală presinaptică, favorizând acumularea acestora în depozitele presinaptice şi difuziunea excesului în fanta sinaptică, cu stimulare sinaptică.

MAO este inhibată în totalitate după un tratament de mai multe zile, dar efectul antidepresiv nu se instalează decât după câteva săptămâni.

În cazul IMAO neselective şi ireversibile, refacerea cantităţii de enzimă corespunzătoare celei inhibate ireversibil durează mai multe săptămâni după oprirea tratamentului.

6.1.3.6. Clasificarea antidepresivelor timoleptice tipice şi atipice, funcţie de profilul farmacotoxicologic, în corelaţie cu mecanismele de acţiune:

- clasice, tipice;
- noi, atipice.

A. Tipice – timolepticele clasice, amine triciclice caracterizate prin următorul profil farmacotoxicologic:

- RA cardiovasculare evidente (hTA ortostatică, tahicardie, aritmii şi bloc A-V)
- RA anticolinergice mai mult sau mai puţin manifeste (uscăciunea gurii, constipaţie, retenţie urinară, glaucom).

Timolepticele tipice corespund din punct de vedere al mecanismului cu:

a1) inhibitoarele selective ale recaptării NA (tip *desipramină*);

a2) inhibitoarele neselective ale recaptării NA şi 5-HT (tip *imipramină*).

B. Atipice – timoleptice moderne, diferenţiate de timolepticele tipice prin:

- profil farmacotoxicologic cardiovascular şi anticolinergic practic nul;
- particularităţi farmacologice proprii fiecărui medicament.

Timolepticele atipice corespund din punct de vedere al mecanismului cu:

b1) inhibitoare selective ale recaptării 5-HT, puternice (ISRS tip *fluoxetina*);

b2) inhibitoare neselective ale recaptării NA sau/şi 5-HT, fără sau cu inhibarea recaptării DA:

b2.1) inhibitoare slabe sau moderate ale recaptării NA (*viloxazin*);

b2.2) inhibitoare slabe ale recaptării 5-HT (*ca trazodon, tianeptin, nefazodon*);

b2.3) inhibitoare neselective ale recaptării NA şi 5-HT, dar fără efect blocant pe receptorii vegetativi muscarinici şi alfa-1 (*milnacipran*);

b2.4) inhibitoare ale recaptări 5-HT şi mai slabe ale recaptării DA (*venlafaxin*);

b2.5) inhibitoare ale recaptării DA şi mai slabe ale recaptării NA (*amfebutamona*);

b3) antagonişti (blocanţi) neselectivi ai receptorilor 5-HT2, alfa-2 şi H1 (*mianserina*).

6.1.4. Relaţii structură chimică-mecanism de acţiune şi clasificare

Majoritatea antidepresivelor cu selectivitate asupra proteinelor transportoare specifice pentru reabsorbţia noradrenalinei (NA-T) sunt antidepresive tipice, cu structură de amine triciclice secundare (dezipramina, protriptilina, nortriptilina, amoxapina) şi amine tetraciclice (oxaprotilina şi maprotilina).

Majoritatea antidepresivelor cu selectivitate asupra proteinelor transportoare specifice pentru reabsorbţia serotoninei (5-HT-T) sunt antidepresive atipice, amine biciclice şi alte structuri.

- În grupa antidepresivelor cu selectivitate asupra proteinelor transportoare specifice pentru reabsorbţia noradrenalinei (NA-T) se remarcă următoarele relaţii:
  - selectivitatea cea mai înaltă pentru NA-T (în raport cu 5-HT-T) o prezintă oxaprotilina şi maprotilina (antidepresive tipice, amine tetraciclice secundare), şi viloxazina (antidepresiv atipic), iar selectivitatea cea mai mică o au doxepina (antidepresiv tipic, amină triciclică terţiară) şi amoxapina (antidepresiv tipic şi antipsihotic, amină triciclică secundară);
  - afinitatea şi potenţa inhibitoare cea mai mare pentru NA-T se manifestă la dezipramină, urmată de protriptilină (antidepresive tipice, amine triciclice secundare), iar cea mai mică la doxepină (antidepresiv tipic, amină triciclică terţiară) şi mirtazapina (antidepresiv atipic).
- În grupa antidepresivelor cu selectivitate asupra proteinelor transportoare specifice pentru reabsorbţia serotoninei (5-HT-T) se observă următoarele relaţii:
  - grupa de inhibitoare selective ale recaptării serotoninei (ISRS) are selectivitatea cea mai înaltă pentru 5-HT-T; cel mai selectiv este citalopram, urmând în ordinea descrescătoare a selectivităţii: sertralina, fluvoxamina, paroxetina, fluoxetina;
  - grupa ISRS are şi cea mai mare afinitate şi potenţă inhibitoare a recaptării 5-HT, cel mai potent fiind paroxetin, urmat în ordinea descrescătoare a potenţei de sertralina, fluoxetina, citalopram, fluvoxamina;
  - selectivitate şi potenţă relativ înalte pentru 5-HT-T mai au: venlafaxina (antidepresiv atipic) şi clomipramina (antidepresiv tipic, amină triciclică terţiară);
  - selectivitatea cea mai redusă o are bupropiona, urmată de milnacipran (antidepresive atipice), precum şi amitriptilină (antidepresiv tipic);
  - potenţa inhibitoare 5-HT-T cea mai mică s-a înregistrat la bupropionă, urmată de trazodonă.

TABELUL I.5.

Potenţa inhibitoare a recaptării NA şi 5-HT, pentru antidepresivele selective sau predominant inhibitoare ale NA-T

Antidepresive	*Potenţa inhibitoare(*)*		*Gradul de selectivitate şi potenţa inhibitoare relativă*
	NA-T (nM)	*5-HT-T (nM)*	*NA-T/5-HT-T*
Selective NA **(**)**			
Tipice			
Dezipramina	0,83	17,5	21,1
Protriptilina	1,40	19,6	14,0
Nortriptilina	4,35	18,5	4,25
Oxaprotilina	5,00	4000	800
Reboxetin	7,14	58,80	8,24
Maprotilina	11,10	5900	532
Amoxapina	16,10	58,5	3,63
Doxepina	29,40	66,70	2,27
Atipice			
Mianserin	71,40	4000	56,00
Viloxazin	156,00	17000	109
Mirtazapin	4760	100000	21,00

(*) Datele reprezintă afinitatea şi potenţa inhibitoare exprimate prin constantele inhibitoare (Ki) în nM, determinate în cercetări de competiţie pentru proteinele transportoare (T) specifice ale neuromediatorilor: noradrenalina (NA) şi serotonina (5-HT), utilizând radiotransportori şi membrane celulare de la linii de celule cu gene umane.

(**) Antidepresivele sunt listate în ordinea descrescătoare a afinităţii şi potenţei inhibitoare pentru transportorii NA (NA-T).

[datele după Frazer A., 1997, Owens M. J. şi colab., 1997, Leonard B. E. şi Richelson E.,2000; cit. Baldessarini R. J., 2001; modificat]

TABELUL I.6.

Potenţa inhibitoare a recaptării 5-HT şi NA, pentru antidepresivele selective sau predominant inhibitoare ale 5-HT-T

Antidepresive	*Potenţa inhibitoare(*)*		*Gradul de selectivitate şi potenţa inhibitoare relativă*
	NA-T (nM)	*5-HT-T (nM)*	*5-HT-T/NA-T*
Selective 5-HT **(***)**			
Tipice			
Amitriptilina	34,50	4,33	7,97
Imipramina	37,00	1,41	26,2
Clomipramina	37,00	0,28	132
Atipice			
Bupropiona	52600	9100	5,78
Trazodon	8300	160	51,90
Milnacipran	83,30	9,10	9,15
Venlafaxina	1060	9,10	116
Fluvoxamina	1300	2,22	586
Citalopram	4000	1,16	3448
Fluoxetina	244	0,81	301
Sertralina	417	0,293	1423
Paroxetina	40	0,125	320

(*) Datele reprezintă afinitatea şi potenţa inhibitoare exprimate prin constantele inhibitoare (Ki) în nM, determinate în cercetări de competiţie pentru proteinele transportoare (T) specifice ale neuromediatorilor: noradrenalina (NA) şi serotonina (5-HT), utilizând radiotransportori şi membrane celulare de la linii de celule cu gene umane.

(***)Antidepresivele sunt listate în ordinea crescătoare a afinităţii şi potenţei inhibitoare pentru transportorii5-HT (5-HT-T).

[datele după Frazer A., 1997, Owens M. J. şi colab., 1997, Leonard B. E. şi Richelson E..2000; cit. Baldessarini R. J., 2001; modificat]

6.1.5. Farmacoterapie

Principii de tratament:
- Formele uşoare de depresie nu se tratează medicamentos, ci cu psihoterapie;
- Antidepresivele au ca indicaţie principală depresia endogenă moderată şi severă (periodică, ciclică, tardivă, melancolică, de involuţie);
- In depresia agitată, timereticele sau timolepticele activatoare agravează starea şi sunt contraindicate;
- Hiposomnia asociată este agravată de timolepticele activatoare; ele se asociază cu un neuroleptic hipnoinductor (clorpromazina), un tranchilizant hipnoinductor (diazepam) sau cu un hipnotic;
- In depresia anxioasă, antidepresivele se pot asocia cu anxiolitice benzodiazepinice;
- In depresia severă, de elecţie sunt antidepresivele tricicice, administrate într-o singură doză, seara;
- IMAO sunt mai slab active ca aminele triciclice şi sunt indicate numai când: aminele triciclice nu sunt eficace sau induc RA; *trecerea la IMAO se poate face numai după un interval de minim 10 zile, de la întreruperea aminelor triciclice şi 6 săptămâni la ISRS;*
- In depresiile psihoreactive, de elecţie sunt neurolepticele şi tranchilizantele; în special neurolepticele care au şi efecte antidepresive (clorprotixen, tioridazina, levomepromazina);
- La vârstnici, aminele triciclice produc frecvent RA de tip anticolinergic (CI: în glaucom, aritmii cardiace, hipertrofie de prostată); dozele la vârstnici sunt iniţial 1/3 din doza adultului şi sunt crescute treptat până la 1/2; IMAO sunt prescrise rar la vârstnici;
- In stările depresive postpartum, se administrează antidepresive triciclice; atenţie! trec în laptele matern;

- In depresia endogenă schizofrenică, de elecţie sunt neurolepticele; timereticele sau timolepticele activatoare pot agrava simptomele psihice acute.
- ISRS sunt indicate în depresia majoră, cu eficacitate similară aminelor triciclice.

Eficacitatea antidepresivelor se păstrează în tratament de lungă durată.

6.1.6. Farmacotoxicologie

Aspecte generale:
- pentru asigurarea unei incidenţe reduse a RA, dozele terapeutice nu trebuie să depăşească 300 mg / zi, cu excepţia doxepinei la care se poate atinge 450 mg / zi;
- există o variabilitate mare a dozelor terapeutice şi a incidenţei RA, funcţie de factori ca: vârstă, tratament ambulatoriu sau spital, patologie asociată şi substanţă; ex. la cardiaci se înregistrează mai frecvent aritmii, urmate de deces subit, la doze terapeutice de amine triciclice;
- unele RA apar mai frecvent la administrare injectabilă;
- tratamentul supradozărilor se face cu medicaţie fizio-patogenică şi simptomatică.

6.1.7. Interacţiuni

Sinergism:
- Antidepresivele potenţează efectele amfetaminei;
- Antidepresivele potenţează efectele analgezicelor opioide; *atenţie!* IMAO asociate cu petidina provoacă encefalopatie severă, HTA şi hTA, până la comă;
- Antidepresivele potenţează puternic efectul hipertensiv al catecolaminelor şi S-mim;
- Asocierea antidepresivelor triciclice cu IMAO provoacă efecte secundare puternice, de tip atropinic (HTA, excitaţie SNC, cu tremor, delir, febră, convulsii, comă); *începerea unui tratament cu amine triciclice se face numai după 2 săptămâni de la întreruperea IMAO şi 10 zile în sens invers;*
- Asocierea ISRS cu IMAO prezintă risc de "sindrom serotoninergic" cu potenţial letal; trecerea de la ISRS la IMAO necesită o pauză de 6 săptămâni;
- Antidepresivele triciclice cu efect anticolinergic (amitriptilina, doxepina) potenţează efectele anticolinergice ale: antiparkinsonienelor, neurolepticelor (fenotiazinice şi difenilbutilpiperidine), altor anticolinergice;
- IMAO neselective, la indivizi ce consumă alimente bogate în tiramină (brânzeturi fermentate, peşte afumat, bere, ficat de pui, vin roşu, etc) provoacă crize hipertensive (*"cheese effect"*); tiramina induce eliberarea de cantităţi mari de catecolamine din depozitele axonale, cu tahicardie, HTA, aritmii, AVC.

IMAO-A moderne, selective şi reversibile (tip moclobemid), nu au acest efect nedorit, deoarece MAO-B rămâne liberă să metabolizeze excesul de tiramină;
- IMAO potenţează efectele multor medicamente, atât deprimante SNC, cât şi analeptice SNC.

Antagonism:
- Barbituricele diminuă efectul antidepresivelor;
- Antidepresivele diminuă efectele antiepilepticelor, prin scăderea pragului convulsivant; trebuie crescută doza de anticonvulsivant;
- Antidepresivele scad efectul antihipertensivelor S-litice (clonidină, guanetidină); se pot utiliza diuretice.

6.2. INHIBITORII RECAPTĂRII NORADRENALINEI (NA) ŞI SEROTONINEI (5-HT)

6.2.1. Antidepresive tipice, amine triciclice şi tetraciclice

Clasificare şi mecanism: a se vedea la clasificarea antidepresivelor, punctul 6.1.3.

6.2.1.1. Farmacocinetică

Caracterul lipofil al aminelor triciclice imprimă: absorbţie p.o. bună, difuziune uşoară în SNC, distribuire largă în ţesuturi şi T1/2 lung.

Biotransformarea la nivelul SOMH: N-demetilare sau/şi 2-hidroxilare, urmate de glucuronoconjugare. Metaboliţii monodemetilaţi sunt activi, de ex. desipramina (desmetilimipramina), nortriptilina (desmetilamitriptilina) (Fig. I.20).

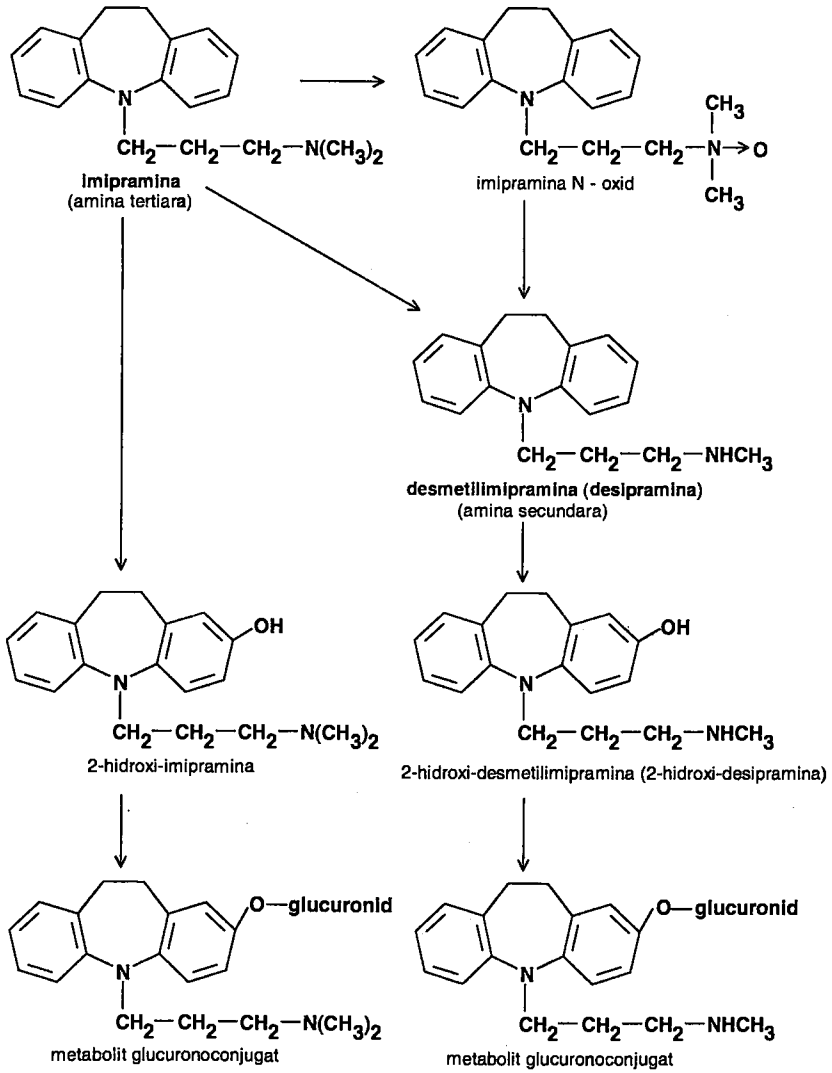


Fig. I.20. Căile biotransformării aminelor triciclice: exemplificare imipramina (după Rang H.P. şi colab., 1999; modificat)

Biodisponibilitatea p.o. este redusă şi variabilă, datorită efectului primului pasaj hepatic înalt şi variabil. În consecinţă, optimizarea dozei se face în funcţie de răspunsul clinic, şi în cazuri speciale pe baza concentraţiei plasmatice.

6.2.1.2. Farmacodinamie

Acţiunile farmacodinamice ale timolepticelor clasice tipice, amine triciclice şi tetraciclice:

- potenţarea efectelor NA şi 5-HT, la nivel SNC şi în periferie;
- potenţarea efectelor simpatomimeticelor (cu crize hipertensive, etc.);
- stimulare cardiacă, cu tahicardie sinusală (efect antimuscarinic);
- potenţarea efectelor stimulatoare ale amfetaminei, asupra SNC; excepţie mianserina, care antagonizează;
- antagonizarea efectelor reserpinei; experimental antagonizează ptoza şi hipotermia induse de reserpină; (reserpina este neuroleptic şi neurosimpatolitic, prin mecanism de inhibare a recaptării NA şi DA în veziculele presinaptice, facilitând golirea depozitelor veziculare);
- efect anticataleptic; experimental antagonizează catalepsia indusă prin neuroleptice;
- efect anticolinergic central şi periferic, mai intens la cele cu componentă sedativă (amitriptilină, doxepină); experimental antagonizează tremorul indus de nicotină, arecolină, tremorină şi oxotremorină, precum şi efectele periferice ale ACH (prin blocarea receptorilor colinergici);
- hTA ortostatică, cu tahicardie reflexă (intensă la amitriptilină, doxepină), severă la vârstnici (prin blocarea receptorilor alfa-1- adrenergici);
- efect sedativ central, la doze mari, la unele dintre ele (amitriptilină, doxepină), cu potenţarea inhibitoarelor SNC şi antagonizarea excitantelor centrale.

Intre efectul sedativ şi efectul antidepresiv există raport invers.

Parametrii cantitativi ai acţiunii antidepresive: *latenţa lungă (1 -5 săptămâni); durata minimă a tratamentului, pentru verificarea eficienţei. este de minim 4 săptămâni.*

6.2.1.3. Farmacotoxicologie şi farmacoepidemiologie

Obişnuinţa se instalează rapid pentru efectele anticolinergice şi alfa-1-adrenolitice, dar nu şi pentru efectul antidepresiv.

RA cu frecvenţă ridicată (aprox. 10% la adult şi 30% la vârstnic): dificultăţi de concentrare, tulburări de memorie, stare de confuzie, delir. Acestea sunt probabil efectele secundare ale acţiunii anticolinergice centrale şi sunt marcate la aminele triciclice terţiare (ca amitriptilina şi doxepina).

RA relativ frecvente, ale timolepticelor clasice tipice amine triciclice şi tetraciclice:

- anxietate (prin creşterea concentraţiei de NA şi 5-HT);
- psihoză delirantă, manie, la doze mari de antidepresive activatoare de tip dezipramină (creşte concentraţia de NA);
- agravarea comportamentului maniacal la maniaco-depresivi;
- convulsii tonico-clonice;
- insomnie sau somnolenţă;

- stimulare cardiacă intensă, cu posibil efect letal la supradozare;
- deprimare cardiacă de tip chinidinic (deprimarea forței de contracție, bloc cardiac), la doze mari;
- efecte secundare de tip anticolinergic (la cele cu componentă sedativă); **CI**: glaucom, hipertrofie de prostată, retenție urinară, uscăciunea gurii; *antidot: eserină.*

Efectul sedativ, efectele secundare cardiovasculare (tahicardie, aritmii, bloc AV, hTA ortostatică) și anticolinergice sunt mai intense la aminele triciclice terțiare (imipramina, clomipramina, trimipramina, amitriptilina, doxepina), comparativ cu cele secundare (desipramina, nortriptilina, protriptilina, maprotilina, amoxapina).

RA rare:

- deprimare medulară, cu agranulocitoză;
- dependență fizică, cu sindrom de abstinență; în general este indicată întreruperea treptată a tratamentului.

Efectele secundare periferice și toxicitatea cardiovasculară, caracteristice antidepresivelor tipice amine tri- și tetraciclice, se datorează următoarelor mecanisme periferice, cu care se corelează după cum urmează:

a) efecte secundare vegetativolitice antimuscarinice (tahicardie, palpitații, aritmii) și adrenolitice alfa-1 (hTA ortostatică);
b) efect deprimant cardiac similar antiaritmicelor din clasa I-a, tip chinidinic, datorat blocării canalelor ionice de Na^+ (deprimarea forței de contracție și bloc cardiac) la doze mari.

IT este mic. La supradozare se pot produce intoxicații acute periculoase. Pentru aminele tipice, *DL este de aprox. 2 g.*

Tratamentul intoxicației acute:

- anticonvulsivante (diazepam i.v);
- antiaritmice (propranolol, fenitoină);
- reechilibrare electrolitică și acidobazică (clorură de sodiu și carbonat acid de sodiu).

CI:

- glaucom cu unghi închis, retenție urinară;
- sarcină (datorită posibilei influențe negative asupra dezvoltării psihice a fătului).

6.2.1.4. Farmacoterapie și farmacografie

Indicație în depresie majoră severă.

Atenție! IT mic (de exemplu: imipramina are DL ≃ 5-6 DM/24 h).

Posologie p.o.:

- *Doze de atac (Da)* (timp de 2-3 săptămâni, până la normalizarea timică): se începe cu doze mici (10-75 mg/zi, în ambulator și 100 mg/zi în spital), care sunt crescute treptat (cu câte 25 mg/săptămână) până la doza eficace (uzual 150 mg/zi), administrarea făcându-se în 2-3 prize. Atenție! ultima doză – la distanță de ora de culcare (pentru a evita insomnia).
- *Doze de întreținere* (timp de 6-12 luni, sau timp mai îndelungat, în caz de recăderi): Dî=1/4 – 1/3 Da .

Tabelul I. 7

Profilul farmacotoxicologic al unor antidepresive timoleptice tipice
(după Goodman-Gilman, 2001; Stroescu V., 2001; modificat)

Antidepresivul	*Inhibarea recaptării*	*Efect * sedativ*	*Efecte secundare **							
			Efect anticolinergic	*Efect hipotensiv*	*Toxicitate cardiacă*	*Agitație*	*Convulsii*	*Creștere în greutate*	*Efecte sexuale*	*Tulburări gastro-intestinale*
Inhibitoare ale recaptării noradrenalinei (NA) și serotoninei (5-HT) – amine triciclice terțiare										
Imipramină	NA, 5-HT	2	2	2	3	0	2	2	2	0
Clomipramină	5-HT, NA	2	3	2	3	0	3	2	3	1
Trimipramină	NA, 5-HT	3	3	2	3	0	2	2	2	0
Amitriptilină	NA, 5-HT	3	3	3	3	0	2	2	2	0
Doxepină	NA, 5-HT	3	2	3	3	0	2	2	2	0
Inhibitoare ale recaptării noradrenalinei (NA) și serotoninei (5-HT) – amine triciclice secundare										
Desipramină	NA	±	1	1	2	1	1	1	2	0
Nortriptilină	NA, (5-HT)	1	1	1	2	0	1	1	2	0
Protriptilină	NA	±	2	1	3	2	2	1	2	0
Maprotilină	NA	2	2	2	2	0	3	1	2	0

* Intensitatea efectului este prezentată în grade de la 0 (efect nul) la 3 (efect puternic).

6.2.2. Antidepresive atipice

Reprezentanţi: un grup chimic heterogen de amine atipice (mianserina, trazodon, tianeptin, venlafaxin, bupropiona, milnacipran, viloxazin, amfebutamona, amoxepina, mirtazapin).

Clasificare: punctul 6.1.3.

Antidepresivele atipice constituie *a 2-a generaţie de antidepresive timoleptice.*

Mecanism de acţiune

Nu au un mecanism comun specific de acţiune. Majoritatea pot fi încadrate într-o clasă largă de inhibitoare slabe şi neselective ale recaptării neuromediatorilor monoaminergici, şi anume NA şi/sau 5-HT, fără sau şi cu DA. Unele sunt antagonişti 5-HT2, de ex. mianserina (antagonist neselectiv 5-HT2, alfa-2 şi H1).

Clasificarea funcţie de mecanismele de acţiune (punctul 6.1.3.6.)

Profil farmacologic

Latenţa răspunsului terapeutic este lungă, similară timolepticelor tipice amine triciclice şi IMAO. Excepţie, venlafaxin, la care efectul se instalează mai rapid.

Durata de acţiune este relativ scurtă.

RA sunt mai puţine, toxicitatea acută este mai redusă, iar *IT* este mai mare, comparativ cu aminele triciclice tipice.

Profilul farmacotoxicologic se detaşează de cel al aminelor triciclice tipice prin următoarele:

- efect sedativ slab;
- efecte anticolinergice slabe sau absente;
- efect hipotensiv slab sau absent;
- efecte cardiace absente.

Atenţie! Risc ridicat de convulsii tonico-clonice este semnalat la unele antidepresive atipice cum sunt: bupropiona (la doze mai mari de 250 mg/zi), amoxapina, mianserina.

MIANSERINA

Struct. chim.: amină tetraciclică.

Mecanism de acţiune:

- inhibă relativ slab recaptarea NA;
- este antagonist 5-HT2, alfa-2 şi H1.

Fdin. şi Fter.:

- antidepresiv cu componentă psihomotorie sedativă;
- durată de acţiune: medie (T1/2 aprox. 12 h);
- indicaţie: toate tipurile de depresii.

Particularitate fdin.: experimental se deosebeşte de aminele triciclice, prin aceea că *inhibă efectele stimulatoare ale amfetaminei*, spre deosebire de aminele triciclice care potenţează amfetamina.

RA: sedare, convulsii, agranulocitoză cu mecanism alergic.

***Avantaje*:**

- nu are RA cardiovasculare şi anticolinergice (deosebire de aminele triciclice tipice);
- indicele de siguranţă la supradozare este ridicat.

Tabelul I. 8

Profilul farmacotoxicologic al unor antidepresive atipice
(după Goodman-Gilman, 2001; Stroescu V., 2001; modificat)

Antidepresivul	*Inhibarea recaptării*	*Efect * sedativ*	*Efecte secundare **							
			Efect anticolinergic	*Efect hipotensiv*	*Toxicitate cardiacă*	*Agitaţie*	*Convulsii*	*Creştere în greutate*	*Efecte sexuale*	*Tulburări gastro-intestinale*
Inhibitoare selective ale recaptării serotoninei (5-HT)										
Fluoxetină	5-HT	±	0	0	0	1	±	0	3	3
Fluvoxamină	5-HT	0	0	0	0	0	0	0	3	3
Paroxetină	5-HT	±	±	0	0	1	0	0	3	3
Sertralină	5-HT	±	0	0	0	1	0	0	3	3
Alte antidepresive atipice										
Nefazodonă	5-HT	3	0	0	±	0	0	±	0	2
Trazodonă	5-HT	3	0	0	±	0	0	1	1	2
Venlafaxină	5-HT, (NA)	0	0	0	±	0	0	0	3	3
Viloxazină	NA	1	1	1	1	-	-	-	-	-
Amfebutamonă	(NA), DA	0	0	0	0	-	-	-	-	-
Bupropionă	DA, NA	0	0	0	0	3	4	0	0	2
Mianserină	-	2	0	0	0	-	-	-	-	-
Mirtazapin	5-HT, NA	4	0	0	0	0	0	0	0	0

* Intensitatea efectului este prezentată în grade de la 0 (efect nul) la 4 (efect foarte puternic); - reprezintă absenţa datelor comparative.

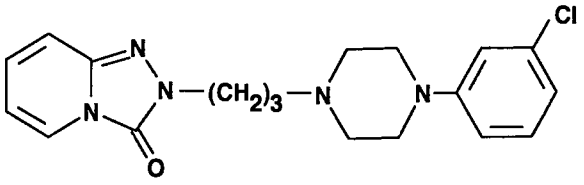
TRAZODON

Struct. chim.: amină biciclică.
Mecanism de acţiune:
- inhibă recaptarea 5-HT;
- este antagonist 5-HT2 şi alfa- 2.

Fdin. şi Fter:
- antidepresiv cu componentă psihomotorie intens sedativă şi slab anxiolitică;
- durata de acţiune este relativ scurtă (T1/2= 6-12 h);
- indicaţii: depresii fără sau cu anxietate.

RA:
- sedare, confuzie; hTA, aritmii; greaţă; anorexie.

Avantaje:
- nu are RA anticolinergice;
- indicele de siguranţă la supradozare este ridicat.

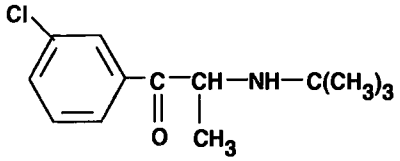


Trazodona

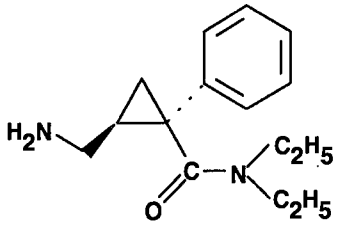
Fig. I.21. Structura chimică a trazodonei, timoleptic atipic, amină biciclică

NEFAZODON

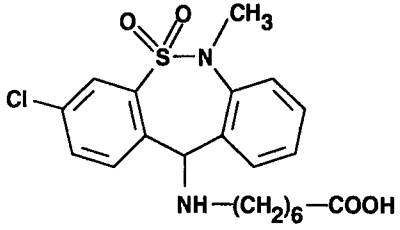
Profil farmacologic similar cu trazodon.



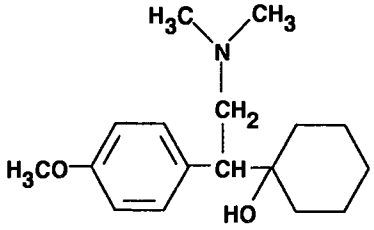
Bupropiona



Milnacipran



Tianeptina

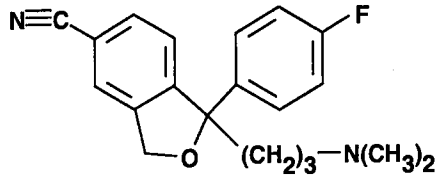


Venlafaxina

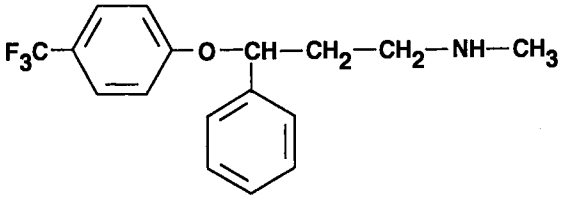
Fig. I.22. Antidepresive atipice cu diverse structuri chimice

6.3. INHIBITORI SELECTIVI AI RECAPTĂRII SEROTONINEI (ISRS)

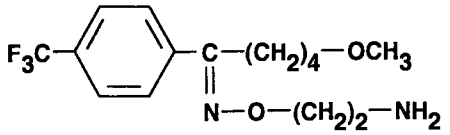
Reprezentanţi: citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralin.
Clasificare: punctul 6.1.3.4.



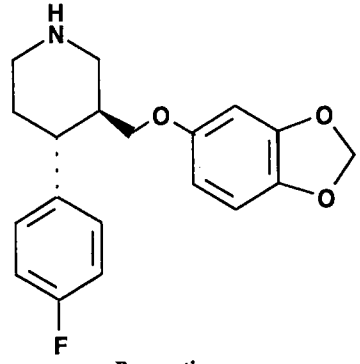
Citalopram



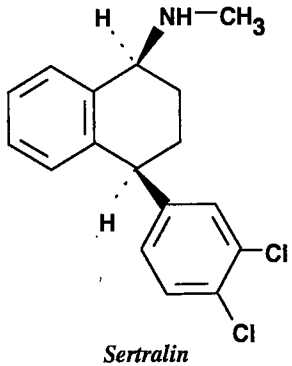
Fluoxetina



Fluvoxamina



Paroxetina



Sertralin

Fig. I.23. Structurile chimice ale unor antidepresive inhibitoare selective ale recaptării serotoninei (ISRS)

Farmacocinetică:

Atenţie! Variabilitate mare interindividuală a vitezei de eliminare.

Farmacodinamie:

Inhibă selectiv şi potent recaptarea serotoninei (5-HT).

Nu inhibă recaptarea catecolaminelor. Nu au afinitate pentru receptorii: colinergici muscarinici, adrenergici alfa-1, histaminergici, şi în consecinţă nu au efecte secundare anticolinergice, alfa-1 adrenolitice şi antihistaminice.

Farmacotoxicologie:

Avantaj: Cardiotoxicitatea (tahicardie şi aritmii) mai redusă faţă de aminele triciclice tipice, datorită absenţei efectelor de de tip catecolaminic.

RA specifice ale ISRS sunt de tip efecte secundare serotoninergice:

- anxietate (5-HT1A);
- greaţă (5-HT3);
- anorexie (5-HT2C);
- dureri de cap (tulburări vasculare);
- disfuncţii sexuale (pierderea libidoului, inhibarea ejaculării şi orgasmului).

Interacţiuni:

Asocierea ISRS cu IMAO sau cu alte medicamente serotoninergice poate declanşa *sindromul serotoninergic.*

Sindromul serotoninergic este determinat de un exces de serotonină în SNC şi este o stare toxică manifestată prin tulburări mentale, vegetative şi neuromusculare.

Medicamentele implicate în sindromul serotoninergic sever sunt prezentate în tabelul I-9. Simptomatologia sindromului serotoninergic este cuprinsă în tabelul I-10.

Formele moderate sunt remise în 1-3 zile. Formele severe se pot complica cu rabdomiolize, coagulare intravasculară diseminată şi/sau sindrom de deficit respirator.

Tratamentul sindromului serotoninic poate include la nevoie şi un antagonist serotoninic ca ciproheptadina.

Tratamentul sindromului serotoninergic se face în spital şi constă în:

- oprirea medicaţiei serotoninergice;
- hidratare i.v.;
- tehnici de răcire (apă rece, gheaţă);
- benzodiazepine miorelaxante;
- antagonist serotoninergic (ciproheptadina); farmacografia ciproheptadinei: p.o., iniţial 4-8 mg, repetat la 2 ore; dacă se observă efectul antidot, se poate repeta până la o doză maximă de 32 mg/24 h.

Farmacoterapie:

Eficacitatea maximă a ISRS introduse în terapeutică nu diferă semnificativ.

Tabelul I. 9

Medicamente implicate în sindromul serotoninergic sever
(după Hall M. şi Buckley N., Austral. Prescrib., 26, 3, 2003, p. 62-63)

Medicamentele	*Mecanismul serotoninergic*
ISRS (tip fluoxetina)	Inhibiţia selectivă a recaptării 5-HT
IMAO (nialamid, moclobemid)	Inhibiţia biotransformării 5-HT şi NA
Antidepresive triciclice (imipramina, doxepina, amitriptilina)	Inhibiţia neselectivă a recaptării 5-HT şi NA
Antidepresive atipice (trazodona, nefazodona, tianeptin, milnacipram, venlafaxin)	Inhibiţia neselectivă a recaptării 5-HT şi NA sau DA
Petidina	Agonist opioid şi agonist serotoninic
Tramadol	Agonist opioid şi inhibiţia neselectivă a recaptării 5-HT şi NA
Anorexigene centrale (fenfluramina, dexfenfluramina)	Stimularea eliberării 5-HT
L-triptofan	Precursor al 5-HT

FLUOXETINA

Prop. fiz.-chim.: fluoxetina există sub forma unui amestec de enantiomeri R şi S (S este mai activ farmacoterapeutic comparativ cu R).

Fcin.:

- biotransformare de către S.O.M.H., prin demetilare la norfluoxetin, *metabolit activ*;
- eliminare lentă, T1/2 foarte lung, cu mare variabilitate interindividuală (1-10 zile pentru fluoxetin şi 3-30 zile pentru norfluoxetin).

Concentraţia plasmatică de echilibru farmacocinetic (C_{SS}) se atinge după mai multe săptămâni de administrare p.o.

Atenţie! Fluoxetina se comportă ca un *inhibitor enzimatic puternic* pentru S.O.M.H. dependent de citocromul P_{450}, şi induce inhibiţie încrucişată, cu efecte de supradozare, în cazul medicamentelor biotransformate de acelaşi sistem enzimatic (de ex., beta-adrenolitice, antidepresive triciclice, neuroleptice).

Ftox. şi Fepid.:

Avantaje:

- nu prezintă efectele secundare cunoscute la aminele triciclice şi tetraciclice tipice, şi anume: hTA (acţiune alfa-1 adrenolitică), efecte anticolinergice sau cardiotoxicitate;
- nu are efect sedativ;
- indicele terapeutic este înalt.

RA specifice ISRS, frecvent întâlnite, sunt efecte secundare serotoninergice:

- stimulare SNC, cu anxietate, insomnie sau somnolenţă (5-HT1A);
- greaţă, vomă (5-HT3) şi diaree;
- anorexie cu pierdere în greutate (5-HT2C);
- disfuncţii sexuale (pierderea libidoului, absenţa orgasmului, întârzierea ejaculării);
- cefalee vasculară, ameţeli, tremor;
- supradozarea poate provoca convulsii;
- erupţii cutanate (impun încetarea tratamentului, deoarece este posibilă evoluţia sensibilizării spre reacţii imunoalergice sistemice ca vasculită, etc.).

Prudenţă:

- epilepsie (risc de convulsii);
- diabet (posibilă modificare a toleranţei la glucoză);
- insuficienţă renală şi hepatică (se recomandă reducerea dozelor).

Atenţie! Supravegherea tendinţei la suicid este necesară.

Fdin., Fter., Fgraf.:

Acţiunea antidepresivă este de tip ISRS.

Indicaţii:

- depresie majoră (cu eficacitate similară aminelor triciclice);
- afecţiuni obsesiv-compulsive;
- stare de panică;
- bulimie nervoasă.

Posologie p.o.: dozele uzuale sunt de 20-60 mg.

Interacţiuni:

Asocierea cu IMAO sau alte medicamente serotoninergice poate declanşa sindromul serotoninergic, cu simptomatologie gravă (tabelele I-9. şi I-10.).

Tabelul I. 10

Simptomatologia sindromului serotoninergic
(după Hall M. şi Buckley N., Austral. Prescrib., 26, 3, 2003, p. 62-63)

Sfera tulburărilor	*Simptome*
Cognitivă	Agitaţie, hiperactivitate, nelinişte, confuzie, hipomanie
Vegetativă	Tahicardie, HTA, midriază, tremor, hipertermie, transpiraţie
Neuromusculară	Hiperreflectivitate, clonus (spontan, ocular), hipertonie, ataxie, tremor

6.4. ANTAGONIŞTI ALFA-2 PRESINAPTICI

MIRTAZAPIN

Mecanism: punctual 6.1.3.5.II. (fig. I.19.)
Fter. şi Fgraf.:
Indicaţie: depresie
Posologie p.o.: 15-45 mg / zi, în priză unică, seara.
Avantaj:
RA de tip serotoninergic (5-HT) , prezente la inhibitorii selectivi ai recaptării 5-HT, sunt reduse, deoarece mirtazapin blochează şi:
- receptorii postsinaptici 5-HT 2 (responsabili de agitaţia psihomotorie);
- receptorii postsinaptici 5-HT 3 (responsabili de greaţă şi vomă).

5-HT acumulată în fantă va acţiona predominant pe receptorii responsabili de antidepresie 5-HT 1A.

6.5. INHIBITORII DE MONOAMINOXIDAZĂ (IMAO)

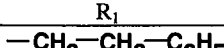
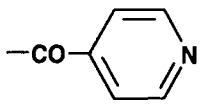
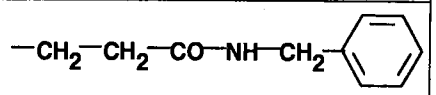
Clasificare şi mecanism: a se vedea la clasificarea antidepresivelor, punctul 6.1.3.
Farmacocinetică:
- Absorbţia p.o. este bună.
- Epurarea se face prin biotransformare şi eliminare urinară rapidă.
- Durata efectului antidepresiv după oprirea tratamentului nu este corelată cu T1/2, ci cu timpul necesar biosintezei enzimei MAO în cantitatea corespunzătoare celei inhibate ireversibil.

Farmacodinamie:
Mecanismul de acţiune conferă *latenţă lungă* (1 - 4 săptămâni) şi *durată lungă* după întreruperea administrării (cca 2 - 4 săptămâni).
Acţiunile farmacodinamice specifice ale timereticelor clasice IMAO:
- creşterea concentraţiei catecolaminelor libere în SNC şi periferie;
- creşterea concentraţiei de NA şi ADR, în ţesutul adipos, are consecinţă creşterea acizilor graşi liberi în sânge;
- vasodilataţie, cu hTA (paradoxal).
- potenţarea efectelor S-mim (cu crize hipertensive);
- potenţarea efectelor tiraminei (cu crize hipertensive);
- efect psihostimulant slab (tranilcipromina, fenelzina).

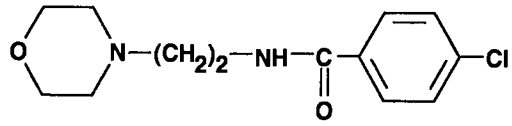
Farmacotoxicologie
RA frecvente ale IMAO clasice neselective şi ireversibile:
- stimulare SNC, insomnie, agitaţie, convulsii la supradozare;
- hTA ortostatică;
- pierderea în greutate;
- "cheese effect" (efectul brânzei) manifestat cu crize de HTA grave, la asociere cu alimente bogate în tiramină.

RA rare: manie; neperceperea culorilor roşu-verde.
Influenţarea testelor de laborator: în plasmă, creşte NA, ADR, 5-HT.
Farmacoterapie:
Indicaţie ca antidepresive de rezervă, în depresiile rezistente la aminele triciclice.
Atenţie! C.I.:
- alimente bogate în tiramină (induc "cheese effect", cu crize grave de HTA);
- asocierea cu petidină (induce encefalopatie).

hidrazine

Denumirea	R_1	R_2
Fenelzina		
Nialamida		

benzamide



Moclobemida

Fig. I.24. Structurile chimice ale timereticelor selective IMAO-A (moclobemida) şi IMAO neselective (fenelzina, nialamida)

6.6. IMAO-A SELECTIVE

MOCLOBEMID

Profil farmacologic
Avantaje:
- RA de tip IMAO, centrale şi vegetative, sunt rare şi de intensitate redusă. Reacţii nedorite frecvente sunt uscăciunea gurii, greaţa;
- RA datorate potenţărilor la asocierea cu antidepresivele amine triciclice sunt de mică importanţă. În consecinţă, trecerea de la un tratament la celălalt (de la IMAO-A la amine triciclice şi invers) se poate face fără pauză;
- Potenţarea la asocierea cu alimentele bogate în tiramină ("cheese effect") este de intensitate mică.
- *Atenţie!* Moclobemid potenţează efectele analgezicelor opioide şi ibuprofenului (dozele de analgezic trebuie reduse).
- Inhibitoarele enzimatice pot provoca efecte de supradozare a moclobemidului (doza de moclobemid trebuie redusă).

RA "cheese effect" este redusă, datorită:
- selectivităţii pentru MAO-A ---> MAO-B rămâne liberă pentru metabolizarea tiraminei;
- reversibilităţii, ce permite competiţia între IMAO-A şi excesul de tiramină, pentru MAO-A; excesul de tiramină va putea astfel să fie degradat şi de MAO-A.

Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii: depresii atipice
Latenţă lungă: 2-4 săptămâni. Durată scurtă, compartiv cu IMAO neselective şi ireversibile.
Posologie: doza medie uzuală p.o. este de 300 mg/zi, în 3 prize, cu o mare variabilitate interindividuală (150-600 mg/zi).

6.7. LITIU

Săruri: carbonat, sulfat, acetat, citrat, glutamat, aspartat, oronat.

Fcin:

- absorbţie bună p.o.;
- eliminare renală a ionului Li^+, prin filtrare glomerulară şi reabsorbţie tubulară masivă (80%).

Atenţie! Eliminarea litiului este redusă în cazul unei hiponatremii, cu exacerbarea toxicităţii.

Farmacocinetica litiului prezintă o mare *variabilitate* interindividuală.

Fdin.:

- acţiune normotimică;
- nu are efect sedativ.

Mecanism ipotetic: modificarea concentraţiei intracelulare a mesagerului secund IP_3 (inozitoltrifosfat) scurtcircuitând transformarea IP în PIP_2 şi probabil, intervenţia în multe transmisii sinaptice din creier.

Ftox.:

IT este mic şi RA pot să apară chiar la zona terapeutică (0,5 - 1,5 mEq / l), dar mai frecvent la o litemie peste zona terapeutică (1,8 - 2 mEq / l).

RA:

- tulburări de iritaţie digestivă (greaţă, vomă, diaree);
- sete, poliurie;
- tulburări ale hipokaliemiei (astenie fizică);
- tulburări nervoase (în concentrare şi gândire; confuzie; convulsii, comă);
- rar, guşă (scade concentraţia iodului în tiroidă).

RA sunt potenţate de: diuretice saluretice; dietă hiposodată.

Fepid.:

CI:

- insuficienţă cardiacă, renală (agravare a insuficienţei);
- sarcină şi alăptare (la făt: letargie).

Fter.:

Indicaţii:

- sindrom maniaco-depresiv (profilactic) şi depresia bipolară uşoară.
- mania acută, când neuroleptícele sunt contraindicate;
- depresii refractare la imipramină.

Farmacoterapia cu Li se optimizează prin monitorizarea:

- concentraţiei plasmatice a Li;
- electroliţilor;
- RA;
- funcţiei renale (dozarea creatininei serice)..

Fgraf.:

Administrare p.o., sub *monitorizarea litemiei, periodic:* săptămânal, în prima lună; bilunar, în lunile 2 -3; lunar, în lunile 4 -6.

Interacţiuni:

Sinergism:

- Toxicitatea Li este potenţată de: diuretice saluretice datorită hiponatremiei (furosemid, acid etacrinic, tiazide, spironolactonă);
- Asocierea Li cu haloperidol poate produce tulburări nervoase grave (encefalopatie, confuzie, sindrom extrapiramidal, letargie).

Antagonism: Efectele Li sunt diminuate de: Na^+, antiacide cu sodiu ($NaHCO_3$, etc)

7. STIMULANTE ALE SNC (EXCITANTE SNC)

Bazele fiziopatologice şi mecanismele celulare şi moleculare implicate sunt diferite, în funcţie de segmentul SNC asupra căruia medicamentul acţionează predominant şi funcţie de grupa chimică. De aceea vor fi prezentate separat la fiecare subgrupă.

7.1 BAZE FARMACOLOGICE

7.1.1. Definiţie

Excitantele SNC, la dozele terapeutice, cresc activitatea unor anumite segmente şi centrii ai SNC.

Acţiunea stimulantă este nespecifică, neselectivă, fiind *gradat doză- dependentă*:

- la dozele terapeutice stimularea este predominantă asupra unor anumite segmente, centrii şi funcţii ale SNC;
- la doze mai mari, excitarea se extinde şi la segmentele supra- sau subiacente, putând prinde întregul SNC.

La doze supramaximale, toxice şi letale, prin excitare supramaximală, acţiunea stimulantă se poate transforma în acţiune inhibitoare (prin epuizare), cu comă şi moarte.

7.1.2. Clasificare

Funcţie de segmentul SNC stimulat şi tipul de acţiune, la dozele terapeutice:

a) Stimulante corticale, psihomotorii (Psihostimulante) (punctul 7.2)**:**

- Derivaţi purinici (*cafeina*);
- Amfetamine:
  - stimulante psihomotorii (aminele de trezire: amfetamina, dexamfetamina, metamfetamina, metilfenidat)
  - anorexigene (*amfepramona*, fentermina, fenmetrazina, fendimetrazina, sibutramina, *fenfluramina, dexfenfluramina*, mefenorex);

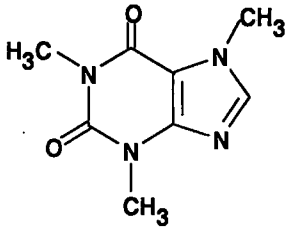
b) Stimulante bulbare, analeptice respiratorii:

- cu mecanism reflex, la nivelul chemoreceptorilor nicotinici din glomusul carotidian (lobelina, pimeclon);
- cu mecanism direct la nivelul centrului respirator bulbar (pentetrazol, *bemegrid*);
- cu mecanism mixt, reflex şi direct (nicetamida, *doxapram*);

c) Stimulante medulare (*stricnina*).

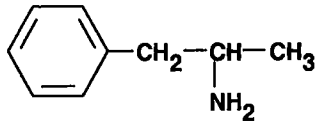
Stimulante corticale (psihostimulante)

derivaţi purinici



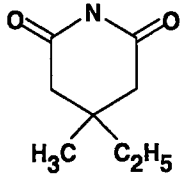
Cafeina

beta-feniletilamine

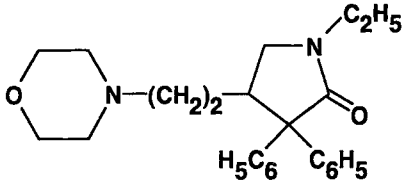


Amfetamina

Stimulante bulbare

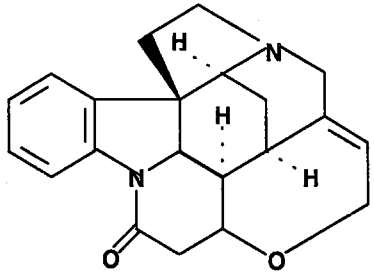


Bemegrid



Doxapram

Stimulante medulare



Stricnina

Fig. I.25. Structurile chimice ale unor stimulante corticale, bulbare şi medulare

7.1.3. Farmacodinamie

Mecanismul general al acţiunii excitantelor SNC:
- stimularea proceselor neuronale, pe seama rezervelor funcţionale ale neuronilor, ducând la diminuarea acestor rezerve, posibil până la epuizarea lor;
- nu stimulează refacerea rezervelor funcţionale ale neuronilor.

a) STIMULANTELE CORTICALE PSIHOMOTORII (PSIHOSTIMULANTE) (Noo-analeptice):
- stimulează predominant centrii corticali, la dozele terapeutice;
- cresc tonusul funcţional cortical;
- favorizează starea de vigilitate;
- cresc activitatea mintală;
- cresc rezistenţa la efort intelectual şi fizic;
- diminuă senzaţia de oboseală;
- ameliorează activitatea mintală şi funcţiile senzoriale, diminuate de oboseală.

b) STIMULANTELE BULBARE (ANALEPTICE RESPIRATORII):
- stimulează predominant centrii vitali bulbari, la dozele terapeutice, în ordine descrescătoare: centrul respirator, centrul vasomotor, centrul vagal;
- efectul stimulator este mai evident asupra centrilor cu tonusul deprimat şi este redus când tonusul este normal;
- efectul stimulator bulbar se traduce în periferie, prin: stimularea respiraţiei şi mai puţin prin vasoconstricţie cu redresarea hTA.

c) STIMULANTELE MEDULARE:
- stimulează predominant centrii medulari, la dozele terapeutice;
- produc hiperreflectivitate medulară;
- efectul stimulator medular se traduce în periferie, prin: ridicarea tonusului funcţional al muşchilor striaţi, mai ales în caz de deprimare şi astenie neuro-musculară;
- dozele mari, supramaximale, pot provoca stimulare până la convulsii de tip tetanic.

7.1.4. Farmacotoxicologie

La doze superioare celor terapeutice, excitaţia iradiază:
- la centrii bulbari şi măduva spinării, în cazul stimulantelor corticale;
- la segmentele supraiacente şi subiacente, în cazul analepticelor bulbare;
- la centrii bulbari şi superiori, în cazul stimulantelor medulare.

La doze toxice, pot să apară convulsii:
- clonice, în cazul excitantelor bulbare;
- tetanice, în cazul excitantelor medulare.

7.1.5. Farmacoterapie

Indicaţia stimulantelor SNC:
- în cazuri de inhibiţie acută a SNC, provocată de diverşi factori, cu condiţia păstrării rezervelor funcţionale ale neuronilor.

7.2. STIMULANTE CORTICALE (PSIHOSTIMULANTE)

Reprezentanţi: cafeina şi amfetamine (amfetamina, dexamfetamina, metilfenidat).

CAFEINA

Sin.: Cofeina

Str. chimică: Alcaloid purinic (1,3,7-trimetilxantină), din boabele de cafea (specia Coffea arabica) şi frunzele de ceai (Thea sinensis).

FARMACOCINETICA:
- Absorbţie p.o. bună;
- Difuziune şi distribuţie prin bariera hemato-encefalică în creier, prin bariera placentară la făt şi prin bariera sânge-lapte, în laptele matern.

MECANISM DE ACŢIUNE:

Mecanism de acţiune, la nivel celular şi molecular:
- *antagonist al adenozinei* (neuromediator purinergic), prin blocarea receptorilor purinergici P1;
- creşterea concentraţiei de AMPc, prin *inhibarea fosfodiesterazei*; acest mecanism stă la baza efectelor periferice cardio-vasculare, la doze mari.

- **Adenozina** este un neuromediator modulator, cu următoarele funcţii:
  - sedativ, anxiolitic, anticonvulsivant, analgezic;
  - deprimant cardiac (inotrop, cronotrop, dromotrop negativ);
  - vasoconstrictor; excepţie coronarodilataţia;
  - bronhoconstrictor (prin favorizarea eliberării de histamină, în ţesutul pulmonar şi în mastocite);
  - antidiuretic (prin diminuarea filtrării glomerulare, consecutiv vasoconstricţiei renale);
  - modularea secreţiei gastrice şi pancreatice.
- **Receptorii P1** modulează activitatea adenilatciclazei şi activitatea canalelor ionice de K^+ şi Ca^{2+}.

FARMACODINAMIE:

Acţiuni farmacodinamice:

a) SNC

Este stimulant psihomotor moderat.

Stimulează, funcţie de doză, în ordine:
- Scoarţa cerebrală (intensifică activitatea psihică; facilitează efortul intelectual; stimulează activitatea motorie; reacţiile la stimuli sunt mai rapide; scade oboseala; trezeşte din narcoză);
- Bulbul
  - centrul respirator (respiraţia devine accelerată şi amplă);
  - centrul vasomotor (cu tendinţă la creşterea TA, evidentă la hipotensivi);
  - centrul vagal (cu tendinţă la bradicardie);
- Măduva spinării, numai la doze mari (hiperexcitabilitate reflexă).

b) Aparat cardio-vascular

Efectele finale sunt variabile,în funcţie de tonusul funcţional cardio-vascular individual şi rezultă din cele două tipuri de efecte cardio-vasculare ale cafeinei:
- centrale (stimularea centrului vasomotor şi centrului vagal);
- periferice (stimulare cardiacă şi vasodilataţie).

La doze terapeutice:
- asupra inimii, predomină efectul periferic, cu stimularea tuturor funcţiilor şi creşterea debitului cardiac;
- asupra diametrului vascular rezultanta este nulă, dar se înregistrează *coronaroconstricţie;*
- creşte rezistenţa vasculară cerebrală, cu scăderea fluxului sanguin cerebral şi diminuarea presiunii LCR, efctul fiind util în cefalee;
- TA creşte la hipotensivi, prin stimularea centrului vasomotor.

c) Aparat respirator
- creşte amplitudinea şi frecvenţa mişcărilor respiratorii (prin stimularea centrului respirator bulbar);

- bronhodilataţie;
- creşte capacitatea vitală.

Prin acelaşi mecanism antagonist adenozinic, teofilina (dimetilxantina) este bronhodilatator util în terapeutică ca antiastmatic, având în vedere că efectul excitant SNC este mai scăzut.

d) Aparat digestiv
- stimulează secreţia gastrică (HCl şi pepsină);
- *acţiune ulcerigenă, la doze mari.*

e) Aparat renal- acţiune diuretică.

f) Muşchii striaţi
- stimulare, cu creşterea capacităţii de efort fizic (prin efect central);
- stimulare, până la rigiditate, la doze mari (efect periferic musculotrop).

g) Efecte metabolice
- creşte metabolismul bazal (cu 10 - 25 %);
- creşte temperatura corpului (cu 1 - 1,5°C)

FARMACOTOXICOLOGIE:

Dozele mari (300 – 600 mg) provoacă RA de tip efecte secundare, datorate stimulării SNC şi antagonizării adenozinei:
- anxietate, agitaţie, tremurături ale extremităţilor, insomnie;
- tahicardie, extrasistole, palpitaţii;
- dureri anginoase;
- hiperaciditate gastrică, potenţial ulcerigen;
- diureză crescută.

DL aprox. 100 mg/kg

FARMACOTERAPIE

Indicaţii:
- ca stimulator psihomotor, în supradozări şi intoxicaţii cu inhibitoare SNC şi alcool;
- ca analeptic vasomotor, în hTA cronică (sub formă de cafea);
- ca vasotonic, în migrenă (în asociere cu ergotamina).

FARMACOGRAFIE.

Pentru soluţiile injectabile, cafeina se utilizează sub formă de săruri: cafeină natriubenzoică şi cafeină citrică, ambele având un conţinut în cafeină bază de 50%.

Posologie s.c.: 0,25 g x 2-3/zi *la adult*; 0,20 - 0,50 g/zi *la co*pii de 3-15 ani, 0,10 - 0,20 g/ zi la 3 luni-3 ani şi 0,05- 0,10 g/zi sub 3 luni.

În intoxicaţia acută cu alcool, s.c. 0,10-0,50 g odată, repetat, până la maxim 1,5 g/24 ore.

Băuturile stimulante care conţin cafeină, consumate moderat, îndepărtează senzaţia de oboseală. Abuzul provoacă efecte secundare şi poate induce o dependenţă slabă cu sindrom de sevraj uşor. De aceea este util să se cunoască conţinutul în cafeină al acestora (tabelul I.11.).

TABELUL I.11.

Conţinutul în cafeină al unor băuturi stimulante
(datele după Stroescu V., 2001)

Băutura stimulantă	*Cafeină (mg)*
cafea (1 ceaşcă)*	50-60
ceai (1 ceaşcă)	20-40
cacao (1 ceaşcă)	3-5
ciocolată (30 g)	6-20
Coca - cola (100 ml)	8-15

* O ceaşcă de cafea, preparată din aprox. 1 linguriţă = 5 g boabe de cafea măcinate (boabele de Coffea arabica au un conţinut în cafeină în medie de 1%). DL aprox. 10 g cafea (cca. 200 ceşti de cafea).

Băuturile stimulante sunt C.I. în cazuri de: insomnie, cardiopatie ischemică, aritmii, ulcer gastro-duodenal.

FARMACOEPIDEMIOLOGIE

CI:

- hiperexcitabilitate nervoasă, insomnie; epileptici;
- aritmii cardiace, cardiopatie ischemică;
- ulcer gastro-duodenal.

INTERACŢIUNI

- antagonizează efectul benzodiazepinelor deoarece benzodiazepinele au şi mecanism de inhibare a recaptării adenozinei în neuroni, crescând tonusul purinergic;
- scade absorbţia fierului; se administrează la interval de minim 2 ore.

AMFETAMINA

Str. chimică: *Derivat de beta-feniletilamină (formă racemică).*

Structură asemănătoare aminelor simpatomimetice, de unde şi efectele de tip simpatomimetic.

FARMACOCINETICA:

- Absorbţie bună pe toate căile;
- Difuziune bună prin bariera hemato-encefalică;
- Viteza eliminării renale depinde de pH-ul urinii, fiind mai mare în urina acidă.

FARMACODINAMIE:

Mecanismul la nivel celular şi molecular:

- favorizează eliberarea NA şi ADR, în sinapsele adrenergice din SNC (cu efecte neurosimpatomimetice);
- inhibă recaptarea dopaminei, în sinapsele dopaminergice centrale şi stimulează receptorii dopaminergici (cu efecte dopaminergice).

Acţiunile farmacodinamice:

a) SNC

- stimulare psihomotorie intensă; agresivitate;
- creşte activitatea psihică (iniţiativa, siguranţa, capacitatea de lucru);
- randamentul nu este îmbunătăţit (volumul activităţii creşte, dar cresc şi erorile);
- creşte performanţele motorii;
- scade senzaţia de oboseală;
- induce *euforie* (probabil prin creşterea nivelului dopaminei în sinapsele sistemului limbic), intrând în grupa substanţelor *stupefiante*;
- antagonizează inhibiţia produsă de deprimantele SNC (de unde şi denumirea de *"amină de trezire");*
- stimulează centrul respirator, mai intens în caz de deprimare (indicaţie în intoxicaţii cu deprimante SNC: narcotice, barbiturice);
- acţiune slabă anticonvulsivantă; potenţează anticonvulsivantele; se poate asocia cu fenobarbital căruia îi antagonizează efectul sedativ;
- acţiune slab analgezică; potenţează analgezicele;
- *acţiune anorexigenă*, cu scăderea greutăţii corporale (prin acţiune de tip dopaminergic, la nivelul centrului saţietăţii din hipotalamus); apare toleranţa la aprox. o lună.

b) Acţiuni simpatomimetice

- la nivel cardio-vascular (tahicardie, vasoconstricţie, HTA).

c) Efecte metabolice- creşte metabolismul bazal (cu 10 - 15 %);

FARMACOTOXICOLOGIE

RA secundare, prin stimulare exagerată a SNC:

- anxietate, agitaţie, insomnie, agresivitate;
- la tratament prelungit, apar fenomenele de epuizare centrale (depresie) şi cardio-vasculare;

Dependenţă psihică intensă ----> Stupefiant (VENENA).

Toleranţă mică. Dependenţă fizică şi sindrom de abstinenţă de intensitate foarte mică (astenie, somnolenţă, depresie,etc.). Toleranţa se instalează rapid la efectul psihostimulant.

FARMACOTERAPIE

Indicaţii, în cazuri excepţionale:

- ca stimulant psihomotor (la doze mari), în narcolepsie şi intoxicaţii cu deprimante SNC (barbiturice,etc);
- adjuvant, în epilepsie;
- enurezis nocturn refractar la alte tratamente (prin mecanism complex central de reducere a profunzimii somnului şi vegetativ simpatomimetic).
- sindromul hiperkinetic al copiilor (sindrom de deficit de atenţie) prin mecanism paradoxal, necunoscut încă , este diminuată agitaţia motorie şi creşte capacitatea de atenţie (de elecţie este metilfenidat).

FARMACOEPIDEMIOLOGIE

Atenţie! STUPEFIANT!

CI:

- la sportivi (*contraindicat dopajul*);
- hiposomnie, psihoze;
- HTA, cardiopatie ischemică, aritmii.

DEXAMFETAMINA

Propr. fiz.-chim.: *amfetamină dextrogiră.*

Profil farmacologic similar amfetaminei (forma racemică), cu următoarele deosebiri:

- stimulant psihomotor de 2-4 ori mai intens;
- efecte simpatomimetice mai slabe.

METILFENIDAT

Profil farmacologic similar amfetaminei, cu următoarele *avantaje:*

- stimulant psihomotor mai slab;
- efecte simpatomimetice reduse;
- latenţa scurtă şi durata efectului relativ scurtă (T1/2 = 1-2 ore).

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţii, similare amfetaminei: narcolepsie şi sindromul hiperkinetic al copiilor.

Posologie: 10 mg x 1-2/ zi. *Doza maximă admisă:* 60 mg/ zi.

Dicţionar: Narcolepsie (gr. narco = narcoză; lepsis = fixare) = crize repetate de nevoie imperioasă şi irezistibilă de somn.

7.3. ANOREXIGENE CU MECANISM CENTRAL

DEFINIŢIE

Anorexigenele sunt medicamente ce reduc pofta de mâncare, prin mecanism central şi utilizate în obezitate sub dietă restrictivă, hipocalorică, permit scăderea progresivă a greutăţii.

CLASIFICARE (în funcţie de mecanismul de acţiune)

A1. Grupul amfepramonei: amfepramona, fenmetrazina, sibutramina etc;

A2. Grupul fenfluraminei: fenfluramina, dexfenfluramina.

FARMACODINAMIE

Tipuri de acţiuni farmacodinamice:

- Anorexigenă (de tip dopaminergic sau serotoninergic, prin eliberare de DA sau 5-HT);
- Tip amfetaminic, acţiune psihostimulantă corticală; *absentă la dexfenfluramină;*
- Tip simpatomimetic (mecanism: eliberare de NA):
  - stimulatoare cardio-vasculară (HTA, etc);
  - creşterea presiunii intraoculare, etc.

absentă la dexfenfluramină;

- Sedativă, exclusiv la grupul fenfluraminei (la începutul tratamentului).

MECANISM DE ACŢIUNE ANOREXIGENA

Central, la nivelul centrilor foamei (alimentaţiei) sau saţietăţii din hipotalamus, prin efecte de tip dopaminergic sau serotoninergic, datorită stimulării eliberării de dopamină sau serotonină.

Grupul amfepramonei: stimulează eliberarea de dopamină la nivel hipotalamic şi *deprimă astfel centrul foamei,* scăzând senzaţia de foame;

Grupul fenfluraminei: stimulează eliberarea de serotonină la nivel hipotalamic şi *stimulează astfel centrul saţietăţii,* crescând senzaţia de saţietate.

Dopamina eliberată activează receptorii D2.

Serotonina eliberată activează receptorii 5-HT 2C.

FARMACOTOXICOLOGIE

- *Toleranţa* apare după 1 1/2 - 2 luni de tratament; consecinţă: creşterea consumului de alimente şi revenirea la greutatea iniţială;
- *Potenţial de farmacodependenţă psihică, cu risc de abuz:*
  - mai slab decât amfetamina (majoritatea);
  - *absent (dexfenfluramina);*
- Efecte secundare *stimulante psihomotorii, de tip amfetaminic*:
  - moderate (amfepramona);
  - slabe (fenfluramină);
  - *absente (dexfenfluramina);*
- Efecte secundare de tip simpatomimetic (în special *HTA*):
  - slabe (amfepramona);
  - *absente (fenfluramina, dexfenfluramina);*
- Efect secundar *sedativ,* cu tendinţă la *depresie (exclusiv grupul fenfluraminei).*

FARMACOTERAPIE

Indicaţii: obezitate parapubertară, de menopauză, constituţională, psihogenă, medicamentoasă (ex. corticosteroizi).

Eficacitatea acţiunii anorexigene: *slăbire rapidă* (cu o rată medie de 0.5 kg/zi).

Cure de tratament de 3 - 6 săptămâni, urmate de *pauze* (pentru evitarea dezvoltării toleranţei şi farmacodependenţei).

FARMACOEPIDEMIOLOGIE

CI specifice grupei:

- tendinţă la farmacodependenţă, labilitate psihică;

- sarcină, alăptare, copii sub 12 ani.

INTERACŢIUNI

CI specifice grupei: *asociere cu IMAO* (---> potenţare, cu HTA sau efecte serotoninice).

AMFEPRAMONA

Fdin.:

Profil farmacologic similar cu amfetamina, cu deosebiri cantitative:

- efect anorexigen puternic (scade apetitul);
- efecte corticale, stimulante psihomotorii, moderate;
- efecte cardio-vasculare stimulatoare, de tip simpatomimetic, slabe.

*Mecanismul anorexigen:*dopaminergic (prin stimularea eliberării de dopamină), cu inhibarea centrului foamei (ca şi amfetamina).

Ftox. şi Fepid.:

Potenţialul de farmacodependenţă şi riscul de abuz este mai slab, comparativ cu amfetamina.

CI: glaucom, HTA, cardiopatie ischemică, aritmii cardiace, hipertiroidie.

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţie ca anorexigen, adjuvant al dietei alimentare restrictive, în tratamentul obezităţii, la indivizii adinamici.

Posologie: 25 - 50 mg x 2 /zi, dimineaţa şi cu 1/2 h înainte de prânz (exclus seara la culcare).

Tratament în cure de 3 -6 săptămâni,întrerupte prin *pauze* (pentru evitarea instalării toleranţei şi farmacodependenţei).

SIBUTRAMINA

Profil farmacologic similar cu amfepramona. T1/2 cca. 1 oră.

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţie: obezitate cu indice de masă corporală MC > 30 kg / m^2.

Posologie: iniţial 10 mg/zi, într-o priză, dimineaţa; se poate creşte la 15 mg/zi.

FENFLURAMINA

Fdin.:

- efect anorexigen marcat (grăbeşte senzaţia de saţietate);
- efecte corticale, stimulante psihomotorii , slabe (iniţial sedare);
- *absent efectul hipertensiv,* de tip simpatomimetic (la dozele terapeutice).

Mecanismul anorexigen: serotoninergic (prin stimularea eliberării de serotonină), cu stimularea centrului saţietăţii.

Ftox. şi Fepid.:

Potenţial de farmacodependenţă şi risc de abuz, slab.

CI: glaucom, depresie, psihoze.

Interacţiuni: potenţare la asociere cu deprimantele SNC.

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţie în obezitate moderată, tratament de scurtă durată (max. 3 luni).

Posologie p.o.: iniţial 20 mg x 3/zi; se poate creşte săptămânal, până la 120 mg /zi.

DEXFENFLURAMINA

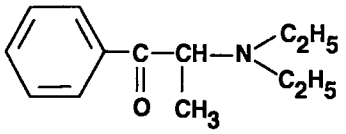
Este forma dextrogiră a fenfluraminei (care reprezintă forma racemică).

Avantaje:

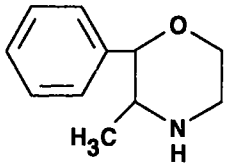
- absent efectul de tip simpatomimetic, hipertensiv (la dozele terapeutice);
- absente efectele de tip amfetaminic, psihostimulante;
- *nu dezvoltă farmacodependenţă.*

Atenţie! Fenfluramina şi dexfenfluramina au fost retrase din terapeutică în unele ţări, datorită semnalării unor cazuri grave de HTA, hipertensiune pulmonară şi valvulopatii.

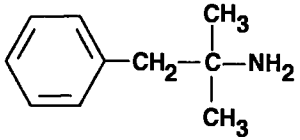
Stimulante dopaminergice



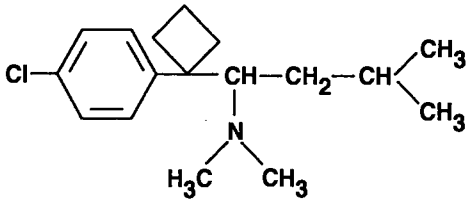
Amfepramona



Fenmetrazina

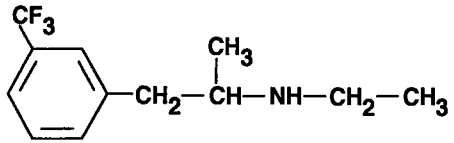


Fentermina



Sibutramina

Stimulante serotoninergice



Fenfluramina

Fig. I.26. Structurile chimice ale unor anorexigene cu mecanism central

7.4. STIMULANTE BULBARE

Reprezentanţi: bemegrid, doxapram
Fter.:
Indicaţii:
- insuficienţă respiratorie acută;
- asfixie la noul-născut;
- deprimarea respiratorie din intoxicaţiile cu deprimante SNC;
- în anesteziologie, pentru trezirea din somnul narcotic.

Utilizare limitată.

DOXAPRAM

Mecanism: *mixt.*
Fter. şi Fgraf.:
Indice terapeutic superior, comparativ cu alte analeptice.
Indicaţii şi *posologie:*
- după anestezia generală, pentru grăbirea trezirii şi stimularea respiraţiei deprimate, 60 mg i.v.;
- în bronhopneumopatie cronică obstructivă (BCO), pentru combaterea insuficienţei respiratorii acute, 5-7 mg/ kg şi zi, în perfuzie i.v. 100 mg / oră;
- în bronşite cronice obstructive cu insuficienţă respiratorie cronică, 300 mg x 1-2/zi, p.o

7.5. STIMULANTE MEDULARE

STRICNINA

Str. chim.: alcaloid din seminţele speciei Strychnos nux vomica.
Fcin.:
- absorbţie bună, oral şi s.c.
- difuziune bună prin bariera hemato-encefalică.

Mecanism de acţiune la nivel celular şi molecular:
- în coarnele medulare anterioare, blocarea transmiterii influxului inhibitor de la celula Renshaw la motoneuroni;
- celula inhibitoare Renshaw este blocată, prin mecanism antagonist faţă de neuromediatorul inhibitor medular glicina, prin *blocaj selectiv al receptorilor glicinergici.*

Stricnina este un antagonist selectiv şi potent al receptorilor glicinergici, având o afinitate şi potenţă înaltă (5-15 nM).

Transmisia glicinergică

Este o transmisie inhibitoare, cu localizare în măduva spinării şi trunchiul cerebral.

Neuromediator: glicina.

Receptorul glicinei are ca sistem efector un canal de clor, care este o glicoproteină pentamerică, constituită din subunităţi alfa şi beta, ce formează un canal intrinsec pentru ionul Cl^-. Subunitatea alfa conţine situsuri pentru glicină şi alţi agonişti fiziologici (beta-alanină, taurină) şi farmacologici (anestezice generale inhalatorii şi intravenoase), precum şi pentru antagonişti (stricnina). Subunitatea beta are rol determinant în conductanţa canalului de clor.

Fdin.:
- hiperreflectivitate medulară, cu creşterea tonusului muşchilor striaţi;
- la doze mari, convulsii tetanice, comă şi moarte.

Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii:
- ca stimulant medular, în astenie motorie, pareze, paralizii, incontinenţă urinară, injectabil s.c.; Sulfat de stricnină fiole de 1 ml, 1 şi 2 ‰, s.c., câte 1-4 mg/zi;
- ca substanţă amară, stimulantă a secreţiei gastrice şi poftei de mâncare, per os; t-ra de Nux vomica (1g = 57 picături); DM/1 = 1g.

Ftox. şi Fepid.:
Atenţie! Dozele toxice (inj.): câteva miligrame; DL (inj.) > 50 mg.
C.I.: tetanie, spasmofilie.
Tratamentul intoxicaţiei: diazepam i.v. 10 mg, repetat; izolarea de sursele de stimuli excitanţi.

8. NEUROTONICE (Psihotonice, Nootrope)

8.1. BAZE FARMACOLOGICE

8.1.1. Definiţie

Sunt medicamente activatoare sau reglatoare ale metabolismului cerebral şi proceselor biochimice neuronale, mai ales când acestea sunt afectate în suferinţe cerebrale acute sau cronice, poduse prin hipoxie, involuţie, traumatisme.

Reprezentanţi:
acid glutamic, *meclofenoxat, meclosulfonat, piracetam, pramiracetam, piritinol*, lecitine, hidrolizat de creier, extract de Ginkgo biloba.

8.1.2. Farmacodinamie

Acţiuni farmacodinamice:
- influenţează favorabil procesele biochimice cerebrale;
- efectul este evident în cazurile în care metabolismul neuronal este afectat (suprasolicitare, surmenaj, tulburări circulatorii cerebrale, anoxie, intoxicaţii, traumatisme cerebrale);
- ameliorează randamentul activităţii intelectuale;
- toate neurotonicele sunt active în suferinţele cronice (de involuţie), eficacitatea fiind diferită funcţie de caz şi de substanţă;
- efectul este mai spectaculos în suferinţe acute (comă toxică şi traumatică, accidente vasculare cerebrale, hemoragie cerebrală), în cazul unora dintre neurotonice (meclofenoxat, piracetam).

8.1.3. Farmacoterapie

Indicaţii:
- Suferinţe neuronale, de orice cauză, la orice vârstă:
  - tulburări metabolice, cerebrale;
  - tulburări funcţionale cerebrale după accidente cerebrale;
  - tulburări cerebrale acute (hemoragie cerebrală, comă traumatică sau toxică);
  - suferinţe psihice cronice (post-traumatice, de involuţie);
- Astenie, surmenaj psihic, convalescenţă;
- Tulburări de concentrare şi memorie;
- Dezvoltare psihomotorie deficitară la copii.

8.2. MEDICAMENTE NEUROTONICE

Medicamentele neurotonice au structuri foarte diferite.

ACIDUL GLUTAMIC

Este un aminoacid. Sistemul acid glutamic - glutamină este implicat în fixarea amoniacului toxic pentru neuron.

MECLOFENOXAT

Rezultă din condensarea acidului p-clorfenoxiacetic (cu efecte auxinice) şi dimetilaminoetanol (precursor al acetilcolinei).

PIRACETAM

Este derivat ciclizat al neuromediatorului GABA.

PIRITINOL

Are structură chimică apropiată de piridoxină (vitamina B6) şi de penicilamină.

LECITINE

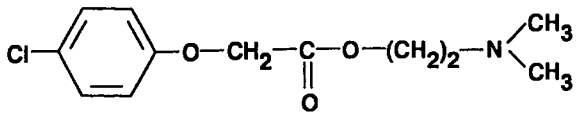
Sunt fosfolipide din vegetale şi din ouă.

HIDROLIZAT DE CREIER

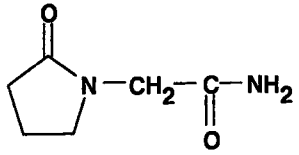
Conţine aminoacizi liberi şi peptide.

HEMOPREPARAT DEPROTEINIZAT

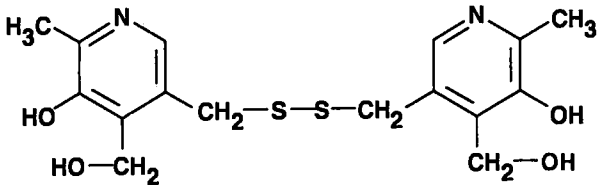
Este un preparat deproteinizat din sânge de viţel, conţinând peptide cu GM mică şi derivaţi de acizi nucleici.



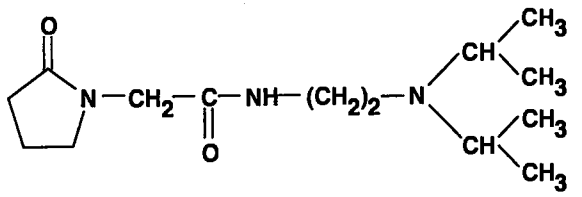
Meclofenoxat



Piracetam



Piritinol



Pramiracetam

Fig. I.27. Structurile chimice ale unor neurotonice

MECLOFENOXAT

Fdin.:
- neurotonic, psihostimulant slab;
- vasodilatator cerebral, predominant în substanţa cenuşie.

Mecanisme: ameliorarea metabolismului glucidic neuronal şi mărirea rezistenţei neuronilor la hipoxie.

Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii în suferinţele cerebrale acute şi cronice.

Posologie;
- în cazuri cronice, p.o., *la adult* 0,2-2g/zi, în 2 prize, dimineaţa şi la prânz, timp de 4-8 săptămâni; *la copii* 0,2 - 0,6g/zi;
- în suferinţe acute, i.v. lent sau perfuzie, 1-3g/zi.

Atenţie! ultima doză se ia înainte de ora 16, pentru a nu induce insomnie.

MECLOSULFONAT

Profil farmacologic similar cu meclofenoxatul. Potenţa mai mare (de cca 10 ori).
Posologie p.o.: 100 mg x 2-3/ zi.

PIRACETAM

Fcin.: Eliminare aproape în totalitate, prin urină. *Atenţie! T1/2* este crescut mult, în insuficienţa renală.
Fdin.: neurotonic; eficacitate spectaculoasă în suferinţele acute.
Mecanismele de acţiune:
- creşterea activităţii sistemelor adrenergic şi colinergic;
- favorizarea arderii glucozei, reducerea consumului de oxigen al neuronilor, favorizarea formării de compuşi macroergici celulari, ca ATP;
- inhibă neuropeptidazele cerebrale şi favorizează creşterea nivelului de peptide implicate în memoria pe termen lung.

Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii în suferinţe cerebrale acute (comă toxică, comă traumatică, hemoragie cerebrală, delirium tremens) şi cronice (posttraumatice şi de involuţie).
Posologie:
- în cazuri cronice, p.o., *la adult*, iniţial doze mari, 2-4 g/ zi în 3 prize, timp de câteva zile, apoi doze de întreţinere de 0,8-1,2 g/zi în 3 prize, timp de 4-6 săptămâni; *la copii* 30 - 50 mg/kg /zi, fără a se depăşi doza maximă admisă de 400 mg de 3 ori / zi;
- în cazuri acute, i.v. lent sau perfuzie, 3 g/ zi, putând creşte până la 12 g/ zi; i.m. 1g x3/ zi;.

PRAMIRACETAM

Fcin.: Eliminare majoritară nemodificat prin urină. Clearance-ul renal (Cl_R) scade direct proporţional cu Cl_R al creatininei. T1/2 este mediu (4-6 h), dar creşte în insuficienţă renală.
Fdin.: neurotonic (nootrop) şi *antidepresiv moderat.*
Ftox. şi Fepid.:
RA: uşoare şi tranzitorii (agitaţie psihomotorie, insomnie, ameţeli, confuzie).
CI: insuficienţă renală severă, sarcină, alăptare.
Precauţii: conducători auto (ameţeli posibile).
Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii: în tulburări de memorie şi de concentrare la vârstnici şi în demenţă senilă.
Posologie p.o.: 6oo mg,x 2/ z, dimineaţa şi seara. Efectul clinic se înregistrează după 1-2 luni.

PIRITINOL

Fdin.:
- neurotonic, cu latenţă lungă (efectul se instalează în cca 2 săptămâni de tratament);
- efect antidepresiv;
- efect antireumatismal, specific în poliartrita reumatoidă, cu încetinirea evoluţiei; efectul se instalează lent.

Fter. şi Fgraf.:
- *ca neurotonic,*p.o., 100-200 mg x 3/ zi, la adult şi 50-300 mg/zi la copii, timp de 6-8 săptămâni; i.v. în perfuzie, 2oo -400 mg/zi, crescând pânăla 1 g/zi;
- *în poliartrita reumatoidă,* p.o., 600 mg/zi, în tratament de lungă durată

Ftox. şi Fepid.:
Administrat ca neurotonic, pe durată scurtă, nu creiază probleme farmacotoxicologice.

*Administrat ca antireumatic,*în tratamentul de lungă durată al poliartritei reumatoide, provoacă RA frecvente şi uneori severe, ca: excitaţie corticală cu agitaţie şi insomnie (mai frecventă la copii), erupţie alergică cutanată buloasă, tulburări sanguine (leucopenie, trombocitopenie), tulburări musculare (miastenie, polimiozită), proteinurie.
C.I.: insuficienţă renală, nefropatie cu proteinurie şi hematurie; insuficienţă hepatică, tulburări hematologice, miastenia gravis, dermatoze severe.

EXTRACT DE GINKGO BILOBA

Fdin.:
- protector al metabolismului cerebral (neurotonic);
- vasoreglator, antiedematos;
- psihostimulator;

Fter.:
- surmenaj psihic; tulburări de memorie şi de atenţie;
- sindrom vertiginos; tulburări circulatorii retiniene;
- insuficienţă circulatorie cerebrală; arteriopatii.

9. ANTICONVULSIVANTE (ANTIEPILEPTICE)

9.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE ŞI FARMACOLOGICE

9.1.1. Baze fiziopatologice

9.1.1.1. Convulsiile

Sunt contracţii violente şi repetate ale muşchilor striaţi, localizate sau generalizate, provocate de descărcări anormale şi necontrolate ale unui numar mare de impulsuri, din neuronii cerebrali.
Atacul (accesul) convulsiv reprezintă un simptom reacţional al creierului, supus la excitaţii de o anumită intensitate, ce depăşeşte pragul convulsivant.
Factorii implicaţi sunt:
- factorul endogen: reactivitatea convulsivantă corelată cu pragul convulsivant;
- factorul exogen: agenţi excitanţi externi (electrici, chimici, intoxicaţii, anoxie, febră, inflamaţii meningeale sau encefalice, tumori intracraniene, traumatisme craniocerebrale).

Tipuri de convulsii, funcţie de coordonarea între muşchii agonişti şi antagonişti:
- convulsii clonice (contracţii musculare bruşte, scurte, ritmice, cu păstrarea coordonării între contracţia agoniştilor şi relaxarea antagoniştilor);
- convulsii tonice sau tetanice (contracţii generalizate violente, atât a agoniştilor cât şi a antagoniştilor, lipsind coordonarea între agonişti şi antagonişti).

9.1.1.2. Epilepsia

Este un sindrom caracterizat prin episoade repetate:
- de descărcări de impulsuri anormale, bruşte, hiperfrecvente, sincrone ale unor grupuri de neuroni corticali sau subcorticali cu modificarea EEG;
- cu tulburarea stării de cunoştinţă, în majoritatea formelor;
- însoţite sau nu de accese (atacuri) convulsive;
- uneori cu hiperactivitate vegetativă;
- episoade ce apar şi dispar brusc şi sunt de durată variabilă.

a) **Formele de epilepsie, funcţie de etiologie:**
- epilepsie primară, idiopatică (boala epileptică);
- epilepsie secundară, simptomatică (de factori exogeni: traumatisme, tumori, etc).

b) **Formele de epilepsie, funcţie de extinderea descărcărilor neuronale, EEG şi manifestarea clinică:**
- *Parţiale (locale, focale),* care pot fi:
  - simple (epilepsie Jacksoniană motorie sau senzorială, fără pierderea cunoştinţei);
  - complexe (psihomotorii, cu accese de comportament confuzional şi EEG bizară);
  - parţial generalizate, secundar;
- *Generalizate*, care pot fi:
  - tonico-clonice (crize majore = marele rău epileptic sau grand mal);
  - absenţe (crize minore = micul rău epileptic sau petit mal);
  - tonice (opistotonus, pierderea cunoştinţei şi manifestări autonomice);
  - atonice (pierderea tonusului postural, cu aplecarea capului);
  - clonice (contracţii clonice ritmice, pierderea cunoştinţei şi manifestări autonomice);
  - mioclonice (contracţii clonice izolate, cu scurte modificări pe EEG);
- *Starea de rău epileptic (status epilepticus)* = atacuri subintrante de mare rău (> 30 minute); prezintă mortalitate de pînă la 15% şi reprezintă o urgenţă medicală

Marele rău:
- spasm tonic maximal al musculaturii scheletice a întregului corp, urmat de cădere;
- convulsii clonice generalizate;
- pierderea cunoştinţei.

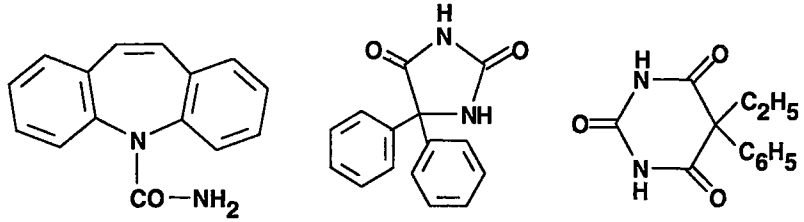
Micul rău:
- pierdere de cunoştinţă bruscă şi de scurtă durată,
- cu sau fără activitate motorie
- şi cu modificarea EEG.

Fiziopatologia epilepsiei este puţin cunoscută; la nivel microscopic, s-a pus în evidenţă pierderea de sinapse inhibitoare GABA-ergice.

9.1.2. Definiţie

Antiepilepticele sau anticonvulsivantele:
- experimental, suprimă sau diminuă intensitatea convulsiilor produse prin electroşoc sau prin excitante SNC (pentetrazol, stricnină);
- clinic, suprimă sau diminuă convulsiile din diferite stări patologice (traumatisme, tumori, edem cerebral, tetanos, etc.) şi reduc numărul şi intensitatea atacurilor convulsive din boala epileptică.

dibenzazepine hidantoine barbiturice



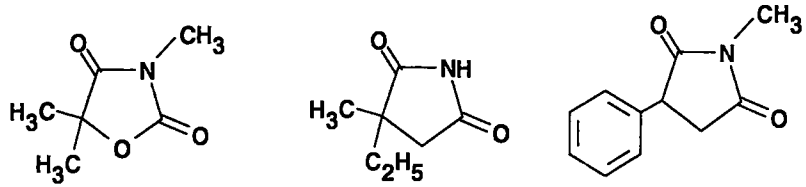
Carbamazepina *Fenitoina* *Fenobarbital*

Fig. I.28. Structurile chimice ale unor antiepileptice active în marele rău epileptic

9.1.3. Clasificare

a) **Funcţie de structura chimică:**
- Barbiturice (fenobarbital, metilfenobarbital);
- Hidantoine (fenitoina, mefenitoina, etotoina)
- Pirimidindione = dezoxibarbiturice (primidona);
- Oxazolidindione (trimetadiona, parametadiona);
- Succinimide (etosuximida, mesuximida, fensuximida, morsuximida);
- Aciluree (fenacemida, feneturida);
- Dibenzazepine = iminostilbeni, (carbamazepina, oxcarbazepina);
- Benzodiazepine (diazepam, clonazepam)
- Alte structuri:
  - acidul valproic = acidul n-dipropilacetic;
  - lamotrigin = derivat de feniltriazină;
  - vigabatrin = acid 4-amino-5-hexenoic, gama-vinilGABA;
  - tiagabin = derivat de acid nipecotic;
  - gabapentin = derivat de GABA;
  - topiramat = sulfamat monozaharid;
  - zonisamid = derivat sulfonamidic;
  - levetiracetam = derivat pirolidinacetamidic;
  - sulfamide inhibitoare ale anhidrazei carbonice (acetazolamida, sultiam).

oxazolidindione succinimide

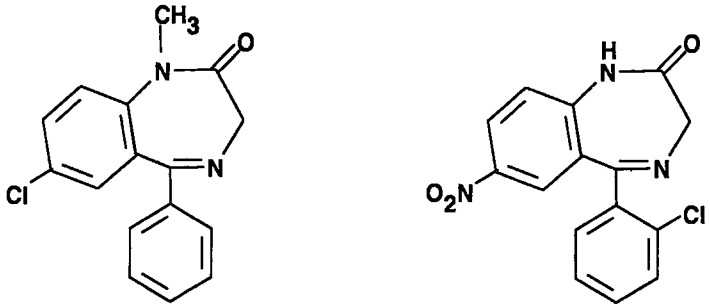


Trimetadiona *Etosuximida* *Fensuximida*

Fig. I.29. Structurile chimice ale unor antiepileptice active în micul rău epileptic

b) **Funcţie de criteriile farmacodinamic şi farmacoterapeutic, sunt antiepileptice cu eficacitate predominantă în:**
- Marele rău şi celelalte forme (cu excepţia micului rău), iar experimental în convulsiile prin electroşoc: barbiturice (fenobarbital), hidantoine (fenitoină), pirimidindione (primidonă), dibenzazepine (carbamazepină), acid valproic, lamotrigin, topiramat;
- Micul rău, iar experimental în convulsiile prin excitante SNC: oxazolidindione (trimetadiona); succinimide (etosuximida); acetazolamida; acidul valproic; lamotrigin;
- Starea de rău epileptic, iar experimental în convulsiile prin electroşoc şi prin excitante SNC: benzodiazepine i.v. (diazepam, clonazepam); fenitoină;
- Crize mioclonice: acid valproic, clonazepam, lamotrigin, topiramat;
- Spectru larg : fenacemida;
- Epilepsia parţială, focală: toate antiepilepticele clasice eficace în marele rău epileptic, iar în cazuri refractare, antiepilepticele noi (sultiam, lamotrigin, vigabatrina, gabapentin, tiagabin, topiramat, zonisamid, levetiracetam).

benzodiazepine



Diazepam *Clonazepam*

Fig. I.30. Structurile chimice ale unor antiepileptice active în starea de rău epileptic

9.1.4. Farmacocinetică

Epurarea antiepilepticelor clasice are loc majoritar (75-99%) prin *biotransformare hepatică* şi numai în mică proporţie (1-25%) prin eliminare renală. Au epurare hepatică aproape totală (> 99%), de ex.: primidona, carbamazepina, clonazepam, diazepam. *Excepţie* de la această regulă face fenitoina, la care procentul de epurare hepatică are o mare variabilitate (50-85%), în funcţie de cinetica particulară doză - dependentă, la care este supusă (cinetică Michaelis-Menten), respectiv nonliniară (la doze de saturaţie a sistemului enzimatic) sau liniară (la doze mai reduse).

Unele dintre antiepilepticele noi sunt epurate în formă netransformată, majoritar prin *excreţie renală*; de ex.: analogii acidului gama-aminobutiric (gabapentin, vigabatrin).

Este de remarcat timpul de înjumătăţire foarte lung al fenobarbitalului (T 1/2 cca. 99 ore), datorat reabsorbţiei tubulare din urina acidă.

Unele dintre antiepileptice sunt biotransformate mai întâi în *metaboliţi activi;* de ex.: primidona (la feniletilmalonamidă = PEMA mai puţin activă şi fenobarbital mai activ), trimetadiona (la dimetadionă mai activă), carbamazepina (la epoxid). Timpul de înjumătăţire al unora dintre metaboliţii activi este mult mai mare, comparativ cu cel al antiepilepticului activ administrat, prelungind durata de acţiune. Astfel, T1/2 (ore) este de: 8 la primidonă, 24-48 la PEMA şi 99 la fenobarbital; 8 la trimetadionă şi 10 zile la dimetadionă.

Biotransformările antiepilepticelor au loc la nivelul sistemelor microzomale hepatice, prin *oxidări*, implicând sistemul citocromului P450 şi fiind urmate de *glucuronoconjugare*. Antiepilepticele se comportă ca inductori enzimatici sau inhibitori enzimatici. La asociere între ele sau cu alte medicamente pot induce interacţiuni semnificative clinic, prin *inducţie sau inhibiţie încrucişată.*

Biotransformarea majorităţii antiepilepticelor este realizată de SOMH dependent de citocromul P450 (carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, primidona, tiagabin, valproat, zonisamid).

Valproatul şi zonisamid sunt biotransformate atât de citocromul P450, cât şi de UGT (uridin glucuronil-transferaza).

Lamotrigin şi oxcarbazepina sunt biotransformate de UGT.

Izoformele de citocrom P450 care metabolizează medicamente antiepileptice sunt identice (CYP2C9; CYP2C19) pentru fenobarbital, fenitoină, primidonă şi valproat. Astfel se explică interacţiunile de competiţie pentru aceste izoforme enzimatice, între aceste principale antiepileptice, cu efect de inhibare reciprocă a biotransformării, cu creşterea concentraţiilor

plasmatice şi efecte de supradozare. De aceea este necesară o atentă monitorizare a posologiei, la trecerea de la unul dintre aceste antiepileptice, la altul.

Tiagabin şi zonisamid sunt biotransformate de o altă izoformă (CYP3A4).

Carbamazepina este biotransformată de multe izoforme de citocrom P450 (1A2; 2C8; 2C9; 3A4), dintre care numai două se reîntâlnesc la alte antiepileptice cunoscute (2C9 şi 3A4).

Dar implicarea în biotransformare a unui număr mare de izoforme CYP, antrenează interacţiuni cu numeroase medicamente din alte clase farmacodinamice (a se vedea la pct. 9.1.8.).

Antiepilepticele provoacă inducţie sau inhibiţie enzimatică, atât asupra SOMH dependente de citocromul P450, cât şi asupra sintetazelor de tip UGT, fiind:

- inductori CYP (carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, primidona);
- inhibitori CYP (fenobarbital, fenitoina, primidona, valproat, oxcarbazepina, topiramat);
- inductori UGT (carbamazepina, lamotrigin, fenobarbital, fenitoina, primidona, oxcarbazepina);
- inhibitori UGT (valproat).

Efectele inducţiei enzimatice (scăderea concentraţiei plasmatice şi a eficacităţii) se manifestă nu numai asupra antiepilepticului inductor, ci şi încrucişat, asupra altor antiepileptice sau altor medicamente metabolizate de aceleaşi sisteme enzimatice (pct. 9.1.8.).

Indicele de siguranţă terapeutică al antiepilepticelor este mic, zonele concentraţiilor plasmatice terapeutice şi toxice fiind foarte strâns apropiate. De aceea, în grupa antiepilepticelor, monitorizarea terapeutică trebuie făcută pe criteriul farmacocinetic (pe baza concentraţiilor plasmatice). Acest tip de monitorizare este posibil în grupa antiepilepticelor, deoarece corelaţia dintre concentraţiile plasmatice şi efectul terapeutic este în general bună. Unele antiepileptice fac excepţie (de ex.: acid valproic, clonazepam).

9.1.5. Farmacodinamie

Acţiunea anticonvulsivantă constă în:

- stabilizarea membranei neuronale;
- ridicarea pragului de excitabilitate şi a pragului convulsivant;
- diminuarea tendinţei la descărcări repetate, a neuronilor modificaţi patologic;
- diminuarea tendinţei la iradiere a excitaţiei în afara focarului epileptogen.

Mecanismul la nivel molecular constă în împiedicarea depolarizării sau hiperpolarizarea membranei neuronale, prin:

- blocarea canalelor de sodiu (carbamazepina, fenitoina, acid valproic, lamotrigin, topiramat, zonisamid, lidocaină);
- blocarea canalelor de calciu de tip T (trimetadiona, etosuximida, zonisamid);
- deschiderea canalelor de clor, prin activarea complexului receptor postsinaptic GABA- A (fenobarbital, clonazepam, topiramat);
- creşterea nivelului de GABA în creier, prin inhibarea ireversibilă a enzimei GABA aminotransferaza (GABA-T), ce degradează GABA (vigabatrin, acidul valproic);
- favorizarea eliberării GABA (gabapentin);
- inhibarea selectivă a recaptării GABA (tiagabin);
- împiedicarea eliberării neuromediatorului excitator glutamatul (lamotrigin);
- inhibarea anhidrazei carbonice cerebrale (acetazolamida, sultiam, topiramat).

9.1.6. Farmacotoxicologie

RA sunt specifice pentru fiecare grupă chimică.

9.1.7. Farmacoterapie şi farmacografie

Principii de tratament al epilepsiei:
- individualizarea antiepilepticului şi dozelor; dozele de întreţinere variază larg, interindividual;
- la nevoie, se asociază 2-3 antiepileptice;
- dozele mici incipiente sunt crescute gradat;
- intervalul dintre doze este în funcţie de T1/2;
- optimizarea posologiei, prin *monitorizarea concentraţiei plasmatice (Cp)* a antiepilepticului, posibilă datorită corelaţiei bune între Cp şi efectul terapeutic (95 % din bolnavii echilibraţi clinic au Cp apropiate, chiar dacă dozele administrate sunt diferite);
- monitorizarea efectelor adverse, pe parcursul tratamentului;
- întreruperea tratamentului, numai prin reducerea treptată a dozelor; întreruperea bruscă, declanşază crize convulsive grave;
- calea de administrare în status epilepticus este i.v., dar lent (doze mari, administrate rapid, pot provoca deces); în stare gravă, refractară la antiepileptice, se recurge la anestezie generală.

9.1.8. Interacţiuni

Asocierea medicamentelor antiepileptice cu alte medicamente sau între ele poate genera interacţiuni cu mecanism atât farmacodinamic cât şi farmacocinetic.

Tabelul I. 12

Interacţiuni farmacocinetice semnificative clinic în grupa antiepilepticelor (după Stroescu V, 2001; modificat)

Antiepilepticul modificator al cineticii	*Antiepilepticul care suferă modificări ale cineticii*	*Modificarea farmacocinetică*	*Influenţarea concentraţiei plasmatice*	*Consecinţele terapeutice şi toxice*
Acid valproic	Carbamazepină Fenitoină Fenobarbital Lamotrigină	scade metabolizarea (competiţie* şi inhibiţie enzimatică)	creşte	creşte eficacitatea, toxicitatea
Carbamazepină	Fenitoină	scade metabolizarea (competiţie* şi inhibiţie enzimatică)	creşte	creşte toxicitatea
	Acid valproic Clonazepam Etosuximidă Lamotrigină	creşte metabolizarea (inducţie enzimatică)	scade	scade eficacitatea
Fenitoină	Acid valproic Carbamazepină Clonazepam Etosuximidă Lamotrigină	creşte metabolizarea (inducţie enzimatică)	scade	scade eficacitatea
	Primidonă	creşte metabolizarea (inducţie enzimatică)	creşte (metaboliţi activi)	creşte eficacitatea, toxicitatea
	Fenobarbital	scade metabolizarea (competiţie*)	creşte	creşte eficacitatea, toxicitatea
Fenobarbital Primidonă	Fenitoină	creşte metabolizarea (inducţie enzimatică)	scade	scade eficacitatea, toxicitatea
		scade metabolizarea (competiţie*)	creşte	creşte eficacitatea, toxicitatea
	Acid valproic Carbamazepină Lamotrigină	creşte metabolizarea (inducţie enzimatică)	scade	scade eficacitatea, toxicitatea

* competiţia pentru citocromul P450 izoformele CYP2C9 şi CYP2C19

Interacţiunile farmacocinetice, semnificative clinic, se datorează frecvent capacităţii de inductor sau inhibitor enzimatic a unor antiepileptice (fenobarbital, fenitoină, primidonă, carbamazepină, acid valproic, etilfenacemidă).

La asocierea antiepilepticelor între ele, acelaşi antiepileptic poate provoca inducţie sau inhibiţie încrucişată, în funcţie de antiepilepticul cu care este asociat (tabelul I.12.).

La asocierea cu alte medicamente, unele dintre antiepileptice (fenobarbital, fenitoină, primidonă, carbamazepină) se comportă ca *inductori enzimatici*, antrenând, prin inducţie enzimatică încrucişată, creşterea biotransformării şi implicit scăderea concentraţiei plasmatice şi eficacităţii medicamentelor asociate (de ex. anticoagulante cumarinice, digitoxină, lidocaină, glucocorticoizi, asociaţii contraceptive estroprogestative).

Atenţie trebuie acordată de asemenea la asocierea antiepilepticelor cu alte medicamente care au comportament de inhibitori enzimatici (de ex. cloramfenicol, eritromicină, izoniazidă, cimetidină, paracetamol) şi care pot diminua biotransformarea antiepilepticului, cu creşterea concentraţiei plasmatice şi toxicităţii acestuia. În cazul fenitoinei, prudenţa trebuie să fie maximă, ţinând cont de potenţialul farmacotoxicologic ridicat al acesteea.

Medicamente ce inhibă biotransformarea fenitoinei, având efecte de supradozare sunt: anticoagulante cumarinice, cloramfenicol, disulfiram, izoniazida.

Medicamente ce inhibă biotransformarea carbamazepinei, cu efecte de supradozare sunt: cimetidina, diltiazem, eritromicina, izoniazida, propoxifen.

Medicamente ce suportă efectele inducţiei enzimatice încrucişate provocată de antiepileptice sunt: carbamazepina, fenotoina, fenobarbital, primidona, anticoagulante cumarinice, lidocaina, digitoxina, glucocorticoizi, tiroxina, tocoferol, contraceptive orale estroprogestative.

9.2. ANTIEPILEPTICE

FENOBARBITAL

Fcin. şi Fdin.:

Steady state la 15 zile, cu variaţii interindividuale mari.

Atenţie! La doze mari, este un puternic inductor enzimatic (al SOMH) ; induce toleranţă dobândită încrucişată cu alte medicamente posibil associate, cu eficacitate redusă la dozele obişnuite; ex. asocierea cu anticoagulante orale cumarinice, contraceptive orale, digitoxină, lidocaină, fenitoină, carbamazepină, acid valproic, lamotrigin, glucocorticoizi, etc.

Interacţiunile la asocierea cu alte antiepileptice (a se vedea tabelul I.12.).

Ftox.:

RA în tratament cronic, cu doze mari antiepileptice:
- sedare, ataxie;
- anemie megaloblastică (tratament cu acid folic);
- osteomalacie (tratament cu vitamina D).

La întreruperea bruscă a tratamentului cronic: sindrom de sevraj, cu convulsii clonico-tonice (consecinţă a sensibilizării receptorilor glutamat-ergici); *Atenţie! tratamentul cronic nu se întrerupe brusc.*

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţii:
- marele rău epileptic; de elecţie la copii mici (la care fenitoina provoacă frecvent RA);
- starea de rău epileptic.

Posologie:

- *în marele rău epileptic: p.o.*, 100 (50-200) mg de 1-2 ori/ zi *la adult* şi 2-4 mg/ kg/ zi *la copil*; *i.m.*, 200 mg *la adult* şi 4-8 mg/ kg *la copil*;
- *în starea de rău epileptic, i.v. lent,:* 150-400 mg *la adult* şi 6 mg/ kg *la copil.*

(A se vedea şi la: Hipnotice barbiturice).

FENITOINA

Fcin.:

Atenţie! Fenitoina este biotransformată de către sistemul oxidazic microzomal hepatic (SOMH) dependent de citocromul P450 şi anume pe calea hidroxilării. Această cale enzimatică are capacitate limitată de metabolizare şi poate fi saturată relativ uşor. În consecinţă, la doze terapeutice mici şi medii, fenitoina nu saturează sistemul enzimatic şi viteza de biotransformare urmează o cinetică de ordinul 1, dependentă gradat liniar, de concentraţie. La doze terapeutice mari de fenitoină, ce depăşesc capacitatea de epurare a sistemului, viteza de biotransformare urmează o *cinetică de tip Michaelis - Menten*. În acest tip de cinetică combinată, în prima etapă, de saturaţie, viteza de biotransformare urmează o cinetică de ordinul zero, non liniară, independentă de concentraţie şi se menţine constant egală cu viteza maximă a sistemului. În această etapă, creşteri mici ale dozelor antrenează creşteri mari ale concentraţiilor plasmatice, făcând greu maniabilă posologia (fig. I.31).

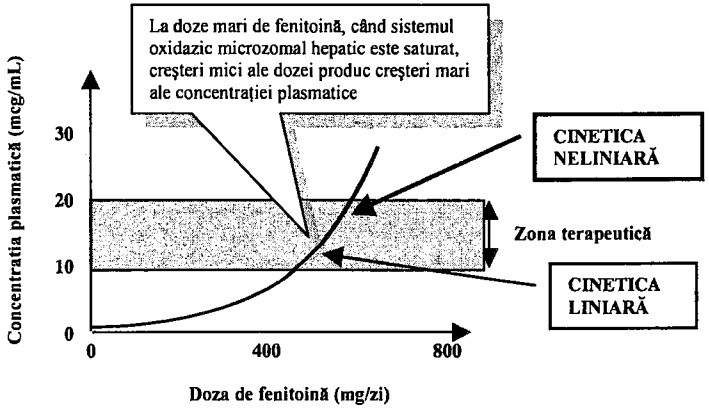


Fig. I.31. Cinetica de tip Michaelis-Menten (combinată: liniară, doză dependentă şi neliniară, de saturaţie), a antiepilepticului fenitoină (după Mycek J. Mary şi colab., Lippincott's; modificat)

Această particularitate farmacocinetică a fenitoinei face ca timpul de înjumătăţire să aibă o mare dispersie (T 1/2 cca. 6-24 ore, funcţie de doză).

Starea de echilibru (steady state) se atinge la 1 - 6 zile de tratament.

Corelaţia între concentraţiile plasmatice şi eficacitate, respectiv toxicitate, este bună. De aceea este recomandată optimizarea posologiei, prin feed-back, pe baza nivelurilor plasmatice ale fenitoinei, determinate la pacient.

Interacţiunile la asocierea cu alte antiepileptice, datorate fenomenelor de inducţie şi inhibiţie enzimatică, sunt prezentate în tabelul I.12.

Ftox.: *potenţial farmacotoxicologic ridicat.*

Efecte toxice:

- tulburări nervoase (nervozitate, confuzie, halucinaţii; ataxie; dizartrie);
- tulburări de vedere, cataractă, nistagmus, diplopie;
- anemie megaloblastică, prin lipsă de acid folic (datorită interferenţei cu metabolismul vitaminei B12); se continuă fenitoina, sub tratament cu acid folic;
- hiperplazia gingiilor;
- distensie abdominală, până la ileus paralitic letal ;
- gastralgii, hematemeză;
- icter;
- hiperglicemie şi glicozurie, prin inhibiţia secreţiei de insulină;
- *sindrom lupoid;*
- efecte toxice cutanate (dermatită exfoliativă; raş morbiliform);
- hirsutism;

Efecte teratogene manifestate prin sindromul hidantoinic fetal (fisuri palatine, anomalii cardiace, creştere retardată, deficit mental).

În sarcină se administrează, dacă este strict necesară pentru controlul episoadelor convulsive, dar în dozele minime posibile.

***Atenţie!* i.v., doze mari, rapid,** pot declanşa:

- hTA, deprimare respiratorie;
- fibrilaţie ventriculară (în caz de tahicardie ventriculară);
- oprirea inimii.

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţii:

- epilepsie: marele rău epileptic, epilepsia psihomotorie;
- aritmii cardiace.

Monitorizarea farmacografiei pe criteriul farmacocinetic, la pacienţii cu riscuri.

Posologie: p.o.,în 1-2 prize zilnice, 200 - 400 mg/ zi, la adult şi 50 - 200 mg/ zi (5-15 mg/ kg), *la copil* de 5 - 15 ani.

CARBAMAZEPINA

Fcin.:

Interacţiunile la asocierea cu alte antiepileptice, datorate inducţiei sau inhibiţiei enzimatice , sunt prezentate în tabelul I.12.

Ftox.:

- hepatotoxicitate gravă, ce impune monitorizarea frecventă a funcţiei hepatice;
- depresie respiratorie şi comă, la administrare cronică;
- *efecte teratogene* (spina bifida şi malformaţii cardiace).

CI: sarcină.

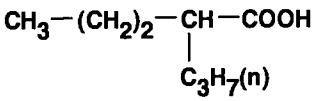
Fter. şi Fgraf.:

Indicaţii:

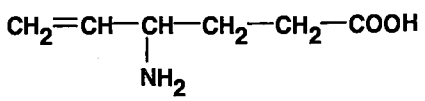
- epilepsie: marele rău epileptic, epilepsia psihomotorie;
- nevralgie de trigemen;
- diabet insipid hipofizar.

Posologie: p.o.,

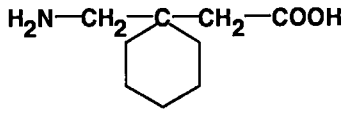
- În epilepsie, în 2-3 prize zilnice, o,8-1,2 g/ zi, *la adult* şi o,1-1 g/ zi (10-25 mg/ kg) *la copil* de 1-15 ani;
- În nevralgia de trigemen, iniţial 100 mg x 2/zi; se creşte cu 100 mg la 12 ore (= 200 mg/ zi) până la 1,6 g; doze de întreţinere de 400-800 mg/zi, în 2-4 prize.



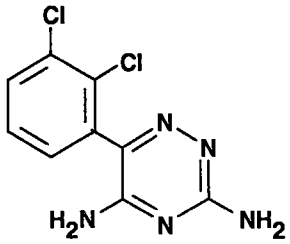
Acid valproic



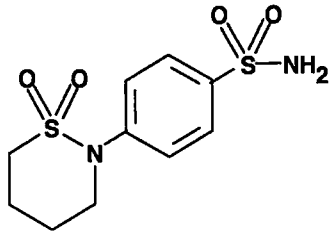
Vigabatrina



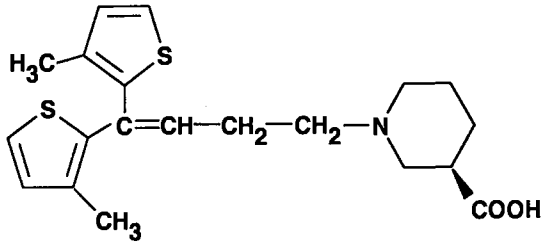
Gabapentin



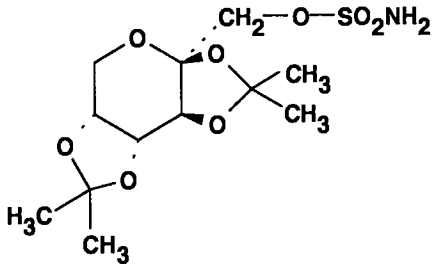
Lamotrigin



Sultiam



Tiagabin



Vigabatrina

Fig. I.32. Antiepileptice cu diverse structuri chimice

ACID VALPROIC

Fcin.:

Nu există o corelaţie bună între concentraţiile plasmatice şi efectele terapeutice, respectiv toxice. *Atenţie! Supravegherea pe criteriul clinic este obligatorie.*

Ftox. şi Fepid.:

- hepatotoxicitate cu afectare hepatică rară, dar gravă; se impune monitorizarea funcţiei hepatice;
- *efecte teratogene* (spina bifida, malformaţii la nivelul degetelor, cardio-vasculare şi orofaringiene).

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţii: marele rău epileptic, micul rău epileptic, crizele mioclonice.

Este utilizat ca sare (valproat de sodiu) sau ca amidă (valpromida) biotransformată hepatic repede şi complet, la acid valproic.

Posologie: p.o., în 2-3 prize zilnice, la mese, 1000 (500-3000) mg *la adulţi* şi 30-40 mg/ kg *la copil*; 30 mg/ kg *la sugar*.

CLONAZEPAM

Str. chim.: benzodiazepină (derivat de 7-nitro-1,4-benzodiazepină).

Fcin.:

Nu există o corelaţie bună între concentraţiile plasmatice şi eficacitate, respectiv toxicitate.

Ftox.:

Efectul secundar major constă în deprimarea SNC (sedare, somnolenţă, hipotonie, ataxie).

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţii:

- micul rău epileptic, crizele mioclonice;
- status epilepticus, i.v. lent.

Posologie:

- *p.o.*, în 1-2 prize zilnice, 3-8 mg/ zi *la adulţi* şi 2-6 mg /zi (0,1 mg/kg) *la copil;* 1-3 mg/zi (0,025 mg/kg) *la sugari*;
- *i.v. lent, în status epilepticus,* 1 mg *la adult* şi 0,5 mg *la copil*.

FENACEMIDA

Ftox. : *Atenţie! antiepilepticul cel mai toxic*;

La administrare prelungită: tulburări psihice (paranoia, delir, agresivitate).

Fter.: antiepilepticul cu *spectrul larg (marele şi micul rău epileptic, epilepsia psihomotorie)*; utilizat numai *de rezervă.*

Dicţionar:

Ataxie (gr. a + taxis = ordine) = dificultatea coordonării mişcărilor active.

Disartrie (gr. dis + arthron = articulaţie) = articulare defectoasă a cuvintelor.

Nistagmus (gr. nystagmos = oscilaţie) = mişcări involuntare ritmice ale globilor oculari, sub formă de oscilaţii (orizontale, verticale sau giratorii).

Hirsutism (lat. hirsutus = păros) = creşterea părului (mustăţi, etc) la femei.

Spina bifida (lat. spina = proeminenţă ascuţită a unui os) = malformaţie congenitală a canalului vertebral, mai frecvent lombo-sacral, caracterizată prin lipsa de sudură a arcurilor vertebrale.

10. MIORELAXANTE CENTRALE

10.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

Contractura şi stările spastice ale muşchilor scheletici sunt însoţite de:
- durere;
- tulburări ale articulaţiilor corespunzătoare.

Cauzele contracturilor muşchilor striaţi:
- traumatisme ale aparatului locomotor (fracturi, luxaţii, entorse, elongaţii);
- afecţiuni reumatismale (artrite, miozite, tenosinovite);
- tulburări neurologice piramidale şi extrapiramidale;
- boli convulsivante infecţioase (tetanos) şi toxice (stricnină).

Mecanismele fiziologice implicate:
- reflexele spinale monosinaptice (de întindere) şi polisinaptice (nociceptive);
- hiperexcitabilitatea neuronilor motori spinali alfa, ai căror axoni inervează fibrele musculare striate;
- hiperexcitabilitatea neuronilor intercalari;
- deprimarea celulelor Renshaw, ce inhibă neuronii alfa.

Neurotransmiţătorii spinali implicaţi:
- aminoacizii excitatori (glutamat, aspartat) şi receptorii respectivi ce activează neuronii motori alfa;
- substanţa P, ce activează neuronii intercalari;
- aminoacidul inhibitor (glicina) şi receptorii glicinergici din celulele Renshaw, ce inhibă neuronii motori alfa;
- GABA, ce asigură inhibiţia presinaptică şi postsinaptică, acţionând receptorii GABA-B2 din heterosinapsele inhibitoare presinaptice şi receptorii GABA-B1 din heterosinapsele inhibitoare postsinaptice.

10.2. BAZE FARMACOLOGICE

10.2.1. Definiţie

Miorelaxantele centrale diminuă hipertonia, contractura şi spasmul muşchilor striaţi, acţionând la nivelul SNC.

Experimental diminuă sau inhibă:
- convulsiile electrice (faza tonică);
- convulsiile stricninice, tetanice.

Mecanismele de acţiune:
- blocarea neuronilor de asociaţie din centrii subcorticali, trunchiul cerebral, măduva spinării;
- diminuarea sau abolirea reflexelor spinale mono- şi polisinaptice (ex. baclofen, clorzoxazona);
- facilitarea transmisiei inhibitoare GABA-ergice (ex. benzodiazepinele);
- de tip *agonist pe receptorii $GABA_B$, în heterosinapele inhibitoare $GABA_B$ – glutamatergice (ex. baclofen);*
- deprimarea neuro-receptorilor din fusul muscular; mecanism periferic de decuplare a procesului excitaţie – contracţie, prin favorizarea reţinerii calciului în reticulul endoplasmatic (ex. dantrolen).

10.2.2. Farmacodinamie

Acţiuni farmacodinamice:
- miorelaxantă;
- sedativă (slabă, egală sau mai mare, ca cea miorelaxantă);
- efect analgezic indirect, prin combaterea contracturii.

10.2.3. Clasificare

Funcţie de structura chimică:
- benzodiazepine (diazepam, tetrazepam, clordiazepoxid);
- carbamaţi (meprobamat, fenprobamat, metcarbamol, carisoprodol);
- eteri ai glicerolului (guaifenesina, mefenesina);
- benzoxazoli (clorzoxazona);
- alte structuri (baclofen, dantrolen, tolperison, tizanidin, clormezanona, idrociclamida).

10.2.4. Farmacotoxicologie

RA:
- comune;
- proprii, funcţie de structura chimică.

RA comune:
- somnolenţa (CI la şoferi);
- capacitatea funcţională motorie diminuată, consecinţă a miorelaxării (hipotonie, ataxie);
- la doze mari, paralizie flască, cu moarte, prin paralizia muşchilor respiratori.

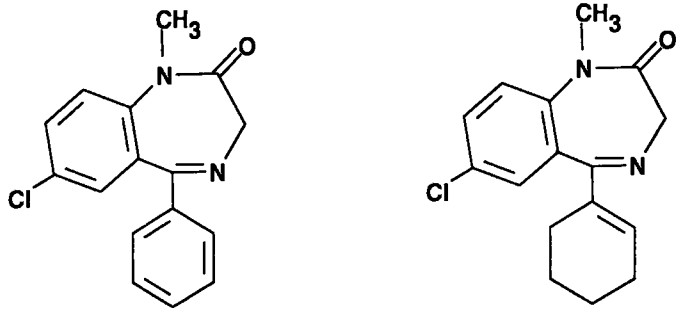
CI: miastenie, hipotonie, miastenia gravis.

10.2.5. Farmacoterapie

Miorelaxantele reprezintă o medicaţie simptomatică - patogenică, mai activă în formele acute spastice dureroase, decât în cele cronice.

În inflamaţii însoţite de durere şi contractură, sunt indicate în asociere cu analgezice-antiinflamatoare (acid acetilsalicilic).

Indicaţii:
- stări spastice dureroase ale muşchilor striaţi, indiferent de etiologie;
- ca miorelaxante în chirurgie, ortopedie (reducerea fracturilor).



Diazepam *Tetrazepam*

Fig. I.33. Structurile chimice ale unor miorelaxante centrale benzodiazepine (diazepam, tetrazepam)

DIAZEPAM

Str. chim.: 1,4- benzodiazepină.
Mecanism:
Potenţează transmisia sinaptică inhibitoare *GABA- ergică.*
Inhibă reflexele spinale mono- şi polisinaptice.
Fdin.:
Acţiuni tranchilizantă-anxiolitică, sedativă-hipnogenă, *miorelaxantă,* anti-convulsivantă (a se vedea la: Tranchilizante).
Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii ca miorelaxant:
- hipertonie musculară consecutivă stărilor de tensiune psihică;
- stări spastice de origine neurologică (leziuni spinale, hemiplegie etc);
- stări spastice reactive, de natură reumatismală.

Posologie ca miorelaxant: p.o, o doză iniţială de 2 mg x 2/zi, crescută treptat cu câte 2 mg la câteva zile, până la 10 mg x3/zi..

TETRAZEPAM

Str. chim.: benzodiazepină.
Mecanism: similar diazepamului.
Fcin.:
- p.o., absorbţie rapidă şi biodisponibilitate bună;
- biotransformare la nivel hepatic;
- eliminare majoritar renală (aprox. 70%) şi prin scaun (aprox. 30%).

Fdin.:
Acţiunea *cea mai potentă este cea miorelaxantă;*
Alte acţiuni de tip benzodiazepinic (la doze mari): anxiolitică şi sedativ- hipnoinductoare.
Ftox. şi Fepid.:
R.A.:
- *hipotonie musculară;*
- somnolenţă, *senzaţie de beţie* (*precauţie la conducătorii auto*);
- la vârstnici, paradoxal, iritabilitate, agitaţie, agresivitate.

C.I.:
- miastenie; insuficienţă respiratorie; asociere cu alcool;
- insuficienţă hepatică şi renală severă.

Precauţii:
- conducători auto;
- sarcină, primul trimestru (*risc teratogen,* comun benzodiazepinelor); alăptare.

Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii:
- contracturi dureroase de diverse cauze (traumatisme, lombalgii, dorsalgii, cervicalgii);
- asociat kinetoterapiei.

Posologie p.o.: o doză iniţială de 50 mg, *seara la culcare;* doze crescătoare cu câte 25 mg/ zi, până la 100 mg/ zi, într-o priză seara sau trei prize inegale (25 + 25 + 50 seara).

CLORZOXAZONA

Str. chim.: benzoxazol.
Mecanism: inhibă predominant *reflexele spinale polisinaptice.*
Fcin.:
- absorbţie p.o. bună;
- epurare rapidă prin biotransformare hepatică şi eliminare urinară sub formă de glucuro-noconjugat.

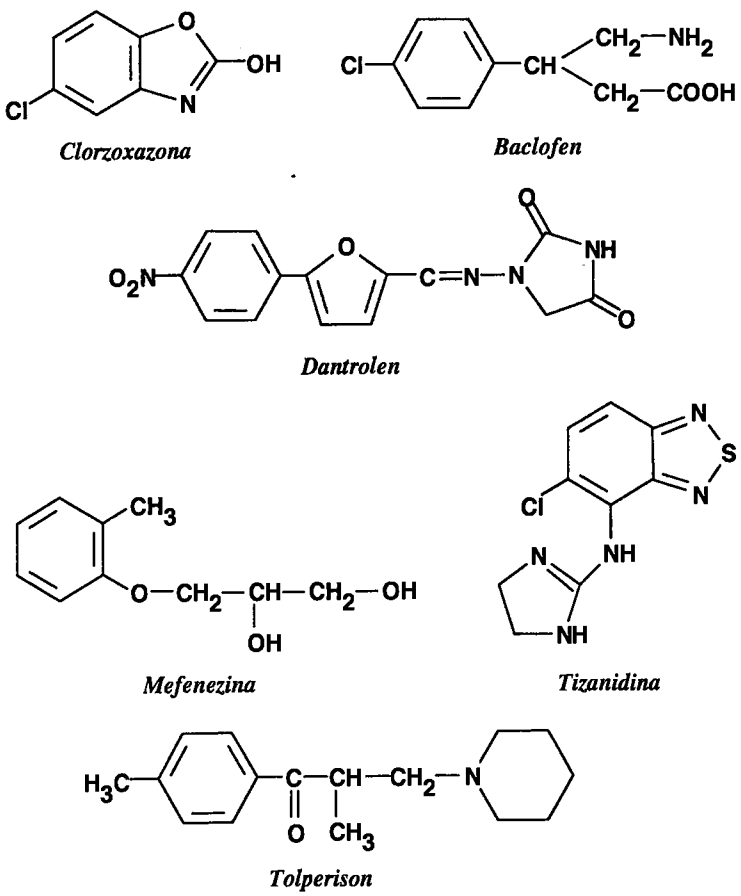


Fig. I.34. Structurile chimice ale unor miorelaxante centrale cu diverse structuri

Fdin.: miorelaxant *slab.*
Ftox. şi Fepid.:
RA:
- somnolenţă, stare de ebrietate (*prudenţă la conducătorii auto*);
- greaţă, vomă, pirozis;
- alergie cutanată cu erupţii şi prurit.

CI: alergie; insuficienţe hepatică şi renală.
Precauţie: sarcină.
Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii:
Stări spastice ale muşchilor striaţi, de etiologie diversă:
- spasme posttraumatice (fracturi, luxaţii, rupturi musculare etc);
- spasme reactive reumatice (artrite, artroză, lumbago, torticolis etc);
- sechele traumatice, neurologice, reumatice.

Posologie p.o.: 250-500 mg x 3-4/zi, *la adult*; 250 x 3-4/zi, *la copii* de 6-10 ani.

BACLOFEN

Str. chim.: derivat de la GABA.

Mecanisme:

Mecanismul miorelaxant:

Inhibă reflexele mono- şi polisinaptice.

Este agonist al receptorilor $GABA_B$, în sinapsele axo-axonale hetero-presinaptice şi acţionează astfel prin inhibarea eliberării neuromediatorilor activatori (acid glutamic, acid aspartic) din presinapsă în fanta sinaptică de la nivelul neuronilor motori alfa din coarnele medulare anterioare şi neuronilor intercalari.

Mecanismul analgezic: inhibarea eliberării substanţei P algice, la nivel spinal, prin acelaşi mecanism agonist hetero-presinaptic. $GABA_B$.

Fcin.:

- Absorbţie p.o.
  - rapidă şi completă, în administrare unică;
  - lentă şi incompletă, la doze repetate, timp îndelungat;
- Difuziunea şi distribuirea în SNC sunt limitate;
- Difuzează prin placentă.
- Biotransformare hepatică prin dezaminare;
- Epurare majoritară prin excreţie urinară.

Fdin.:

Acţiuni: *miorelaxantă şi analgezică.*

Ftox. şi Fepid.:

R.A.:

- sedare cu somnolenţă, diminuată în timp;
- insomnie, agitaţie, halucinaţii, *convulsii;*
- greaţă, vomă, diaree;
- hTA, cefalee;
- erupţii cutanate.

Doze mari, la bolnavi cu leziuni cerebrale, pot induce deprimare SNC accentuată, cu somnolenţă, ataxie, deprimare respiratorie şi circulatorie.

Supradozarea provoacă: ataxie, dispnee, hTA intensă, comă. Tratamentul constă în: susţinerea respiraţiei şi forţarea eliminării renale prin hidratare şi diuretice.

C.I.: epilepsie.

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţii:

- miotonii;
- hipertonie şi spasticitate spinală de origine traumatică, degenerativă, infecţioasă sau neoplazică;
- paralizii prin scleroză în plăci;
- sughiţ rebel.

Eficacitatea este mai redusă în spasticitate de origine cerebrală.

O altă indicaţie o constituie ***coreea Huntington*** (a se vedea la: Medicaţia bolilor neurodegenerative).

Posologie: p.o. în timpul meselor, 5 mg x 2/ zi, crescând progresiv, la câte 4 zile, cu câte 5 mg x 2/zi, până la 10- 20 mg x 2-4/zi. În spital, sub supraveghere, se poate ridica dozajul până la 80- 100 mg/zi.

*Intratecal,*se poate administra în stări spastice grave de origine neurologică, cu durere intensă.

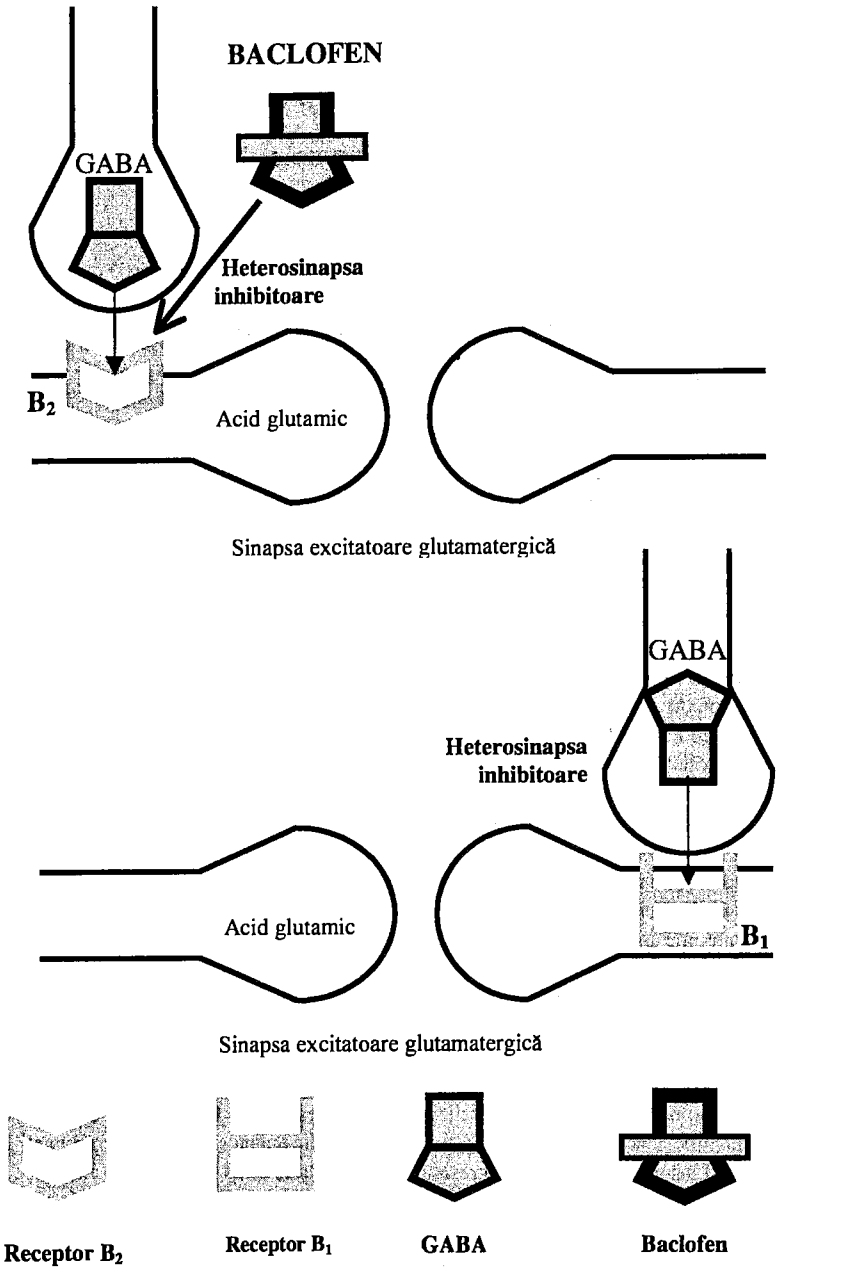


Fig. I.35. Locul şi mecanismul de acţiune al miorelaxantului baclofen, agonist al receptorilor GABAergici B2, la nivelul heterosinapsei GABA-glutamat ergică

11. ANTIPARKINSONIENE

11.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE ŞI FARMACOLOGICE

11.1.1. Baze fiziopatologice

Bazele anatomo -fiziologice:

- funcţia motorie involuntară a musculaturii striate scheletice este controlată de sistemul nervos central extrapiramidal, cu cele trei nivele de integrare: cortical, striat, mezencefalic;
- mişcările involuntare normale sunt dependente de echilibrul fiziologic dintre aglomerările de neuroni dopaminergici şi colinergici din sistemul nigrostriat;
- dezechilibrul funcţional al celor două sisteme, dopaminergic şi colinergic, provoacă tulburări motorii.

Bazele fiziopatologice şi neurochimice:

- Hiperfuncţia dopaminergică în putamen, însoţită de o hipofuncţie colinergică, determină boala numită coreea cronică Huntington; tratament cu neuroleptice şi anticolinesterazice centrale;
- Hipofuncţia dopaminergică în sistemul nigrostriat, însoţită de o hiperfuncţie colinergică, determină boala Parkinson; tratament cu dopaminergice şi anticolinergice.

Boala Huntington şi boala Parkinson sunt boli neurodegenerative ale SNC, cu evoluţie progresivă.

Hiperfuncţia aminoacid-excitatoare este considerată ca fiind un mecanism final neuropatogenic, comun pentru tulburările neurologice din cadrul bolilor neurodegenerative (Lipton S.A, Rosenberg P.A., 1994).

Stressul oxidativ are valoare de factor cauzal.

Sindromul Parkinson

Se manifestă clinic prin *trei tulburări motorii* caracteristice:

- tremor al extremităţilor;
- hipertonie, până la rigiditate musculară;
- hipokinezie (consecinţa rigidităţii).

Alte simptome asociate:

- tulburări de echilibru;
- dureri ale muşchilor scheletici (consecinţa hipertoniei);
- simptome vegetative de tip colinergic (sialoree);
- simptome psihice.

Tipuri de parkinsonism:

- idiopatic (boala Parkinson sau paralizia agitantă, descrisă în 1817, de James Parkinson);
- secundar (postencefalitic, aterosclerotic, toxic şi medicamentos prin neuroleptice anti-D 2).

Boala Parkinson este cronică, progresivă, având evoluţie lentă în decurs de ani.

Baze neurochimice:

Etiologia bolii Parkinson:

- distrugeri de neuroni dopaminergici în substanţa neagră, cu degenerescenţa fasciculului nigrostriat şi reducerea nivelelor de dopamină, însoţită de hipoactivitate dopaminergică, în corpul striat (nucleul caudat şi putamen) şi alte zone subcorticale motorii din sistemul extrapiramidal, ce controlează funcţia musculaturii striate;

- consecinţa este tulburarea echilibrului dintre sistemele dopaminergic şi colinergic, cu instalarea unei hiperactivităţi colinergice.

Hiperactivitatea colinergică este responsabilă de:tremor şi rigiditate.

Hipoactivitatea dopaminergică este responsabilă de hipokinezie.

Transmisia dopaminergică:

Receptorii dopaminergici D2 :

- pre şi post- sinaptici;
- inhibă AC (Gi) şi scad nivelul de AMPc;

Dopamina (DA) este biotransformată de monoaminoxidază (MAO), ambele subtipuri: A şi B.

MAO-B (monoaminoxidaza subtipul B):

- enzima majoră în metabolizarea dopaminei în sistemul nigrostriatal;
- prezintă polimorfism şi este *marker genetic pentru boala Parkinson*;

MAO-B metabolizează: dopamina, tiramina, feniletilamina, benzilamina.

MAO-A metabolizează: NA, 5-HT, dopamina, tiramina.

Inhibitori ai subtipului enzimatic MAO-B:

- specifici: selegilina;
- nespecifici: antidepresivele IMAO nespecifici (tranilcipromina, nialamida, fenelzina, iproniazida).

11.1.2. Definiţie

Medicamentele antiparkinsoniene ameliorează clinic simptomele sindromului parkinsonian (tremor, rigiditate, hipokinezie).

Experimental, antagonizează efectele centrale colinergice induse de nicotină, arecolină şi tremorină (tremorul şi hipertonia).

11.1.3. Clasificare

Antiparkinsonienele sunt medicamente care acţionează fiziopatogenic, în sensul ameliorării dezechilibrului dintre sistemele dopaminergic deficitar şi colinergic în exces, în nigrostriatum, ameliorând astfel simptomatologia sindromului parkinsonian.

Clasificarea antiparkinsonienelor, funcţie de mecanismul de acţiune:

- Antiparkinsoniene anticolinergice (trihexifenidil, benzatropina, orfenadrina, prociclidina, biperiden);
- Antiparkinsoniene care stimulează transmisia dopaminergică;
- Antiparkinsoniene antiglutamatergice, antagonişti ai receptorilor NMDA (receptori pentru N-metil-d-aspartic acid): amantadina, memantadina.

Clasificarea antiparkinsonienelor ce stimulează transmisia dopaminergică:

- Antipakinsoniene ce influenţează pozitiv metabolismul dopaminei;
- Antiparkinsoniene agonişti dopaminergici D 2.

a) Antiparkinsoniene ce influenţează pozitiv metabolismul dopaminei:

a1) cresc biosinteza (levodopa)
Levodopa + inhibitori ai aromatic l-aminoacid decarboxilazei (carbidopa, benserazid);

a2) stimulează eliberarea dopaminei (amantadina = amină triciclică, derivat de adamantan);

a3) inhibă enzima MAO-B, ce metabolizează dopamina: IMAO-B selectivi şi ireversibili (selegilina = l-deprenil);
a4) inhibă selectiv şi reversibil enzima COMT periferică, ce metabolizează levodopa şi dopamina (tolcapon, entacapon).

b) Antiparkinsoniene agonişti dopaminergici D 2:

b1) derivaţi semisintetici şi sintetici ai alcaloizilor din ergot (dihidroergocriptina, bromocriptina, pergolid, lergotril, lisurid);
b2) derivaţi piperazinici (piribedil); derivaţi nonergolinici (pramipexol, ropinirol)

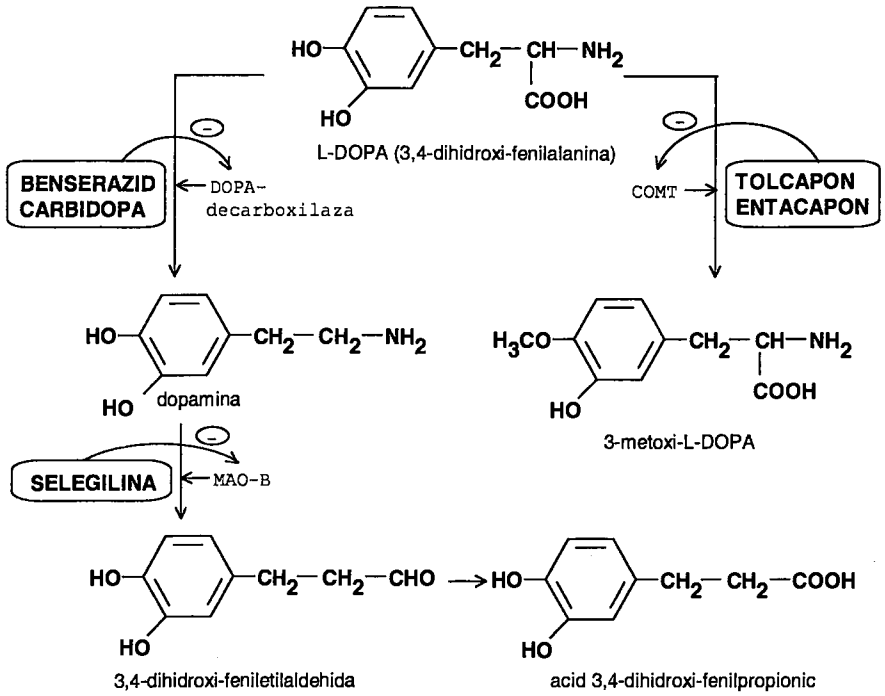


Fig. I.36. Locurile şi mecanismele de acţiune ale antiparkinsonienelor inhibitoare ale biotransformării periferice a levodopei şi centrale a dopaminei: inhibitoare ale DOPA-decarboxilazei (benserazid, carbidopa), inhibitoare ale COMT (tolcapon, entacapon) şi respectiv inhibitoare ale MAO-B (selegilina)

11.1.4. Farmacoterapie

Tratamentul poate produce ameliorări la cca 60-80% din bolnavi, care pot astfel să-şi desfăşoare activitatea. Tratamentul trebuie continuat toată viaţa.

Principii de tratament:

a) *În formele incipiente:*
- anticolinergice (trihexifenidil);
- stimulatoare ale eliberării dopaminei (amantadina);

Acestea sunt mai puţin active ca levodopa, dar au mai puţine efecte adverse şi sunt mai maniabile.

b) *În forme avansate*, când intensitatea simptomelor deranjază activitatea bolnavului:
- levodopa.

c) *Parkinsonismul medicamentos* (sindromul neurologic extrapiramidal indus de neuroleptice) se tratează cu: anticolinergice (trihexifenidil); excluse dopaminergicele.

d) *Dozele* sunt crescute treptat.

e) *Asocierile de antiparkinsoniene* sunt indicate, pentru creşterea eficacităţii clinice (lărgirea spectrului de acţiune asupra tuturor simptomelor şi creşterea efectului).

f) *Întreruperea administrării* se face treptat.

Întreruperea bruscă produce RA, funcţie de mecanismul de acţiune:
- la anticolinergice, efect rebound colinergic (efect de reglare "up" a receptorilor colinergici), cu o hiperfuncţie colinergică, manifestată cu simptome grave (halucinaţii, transpiraţii profuze, efecte vegetative colinergice);
- la levodopa, efect de obişnuinţă dopaminergică (efect de reglare "down" a receptorilor dopaminergici), cu o deficienţă dopaminergică majoră, manifestată printr-o akinezie majoră.

11.2. LEVODOPA ŞI ALTE STIMULANTE ALE SISTEMULUI DOPAMINERGIC

Farmacodinamie:

Antagonizează hipokinezia şi rigiditatea.

Farmacoterapie:

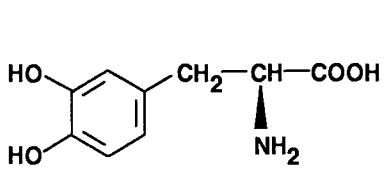
- *Levodopa* este cel mai eficace antiparkinsonian.
- *Selegilina*, inhibând selectiv MAO-B ce metabolizează dopamina, creşte şi prelungeşte efectele levodopei, permiţând reducerea dozelor de levodopa; întârzie evoluţia bolii.
- *Entacapon şi tolcapon,* inhibând selectiv catecol-O-metiltransferaza (COMT) ce metabolizează levodopa şi dopamina în periferie, administrate în asociere cu levodopa, cresc biodisponibilitatea acesteia (de ex. de cca. 2 ori, în cazul tolcaponului), cresc aria de sub curba concentraţiilor plasmatice (ASC) ale levodopei (de ex. cu 35%, în cazul entacaponului) şi prelungesc timpul de înjumătăţire al levodopei (cu cca 1h, în cazul entacaponului). De aceea sunt administraţi asociaţi cu levodopa şi inhibitori periferici ai dopadecarboxilazei. La asociere cu inhibitori ai COMT (entacapon şi tolcapon), dozele de levodopa sunt ajustate corespunzător. *Atenţie!* această asociere creşte RA ale levodopei.
- *Amantadina şi bromocriptina* sunt adjuvante.

Amantadina:
- *are şi acţiune antivirotică, fiind indicată în profilaxia şi tratamentul infecţiei cu virus gripal A;*
- *este şi antagonist al receptorilor NMDA, având efect analgezic, util în durerea chirurgicală neuropată.*

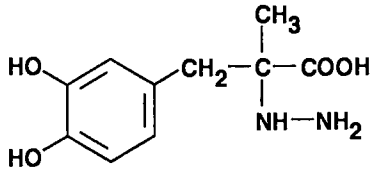
Farmacotoxicologie:

Efecte psihotice (confuzie, halucinaţii);

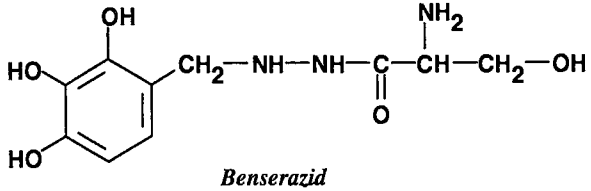
CI:
- psihoze; asociere cu neuroleptice (antagonism);
- tratamentul sindromului parkinsonian indus de neuroleptice, la psihotici.



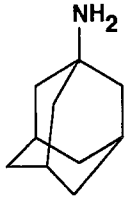
Levodopa



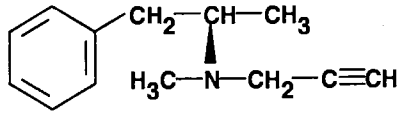
Carbidopa



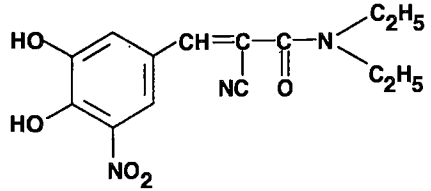
Benserazid



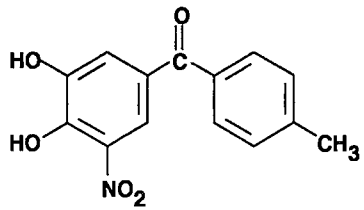
Amantadina



Selegilina



Entacapon



Tolcapon

Fig. I.37. Structurile chimice ale unor antiparkinsoniene ce influenţează pozitiv metabolismul dopaminei:
- precursor în biosinteză (levodopa);
- inhibitori ai DOPA-decarboxilazei (carbidopa, benserazid);
- stimulator al eliberării dopaminei (amantadina);
- inhibitori ai enzimelor de degradare a dopaminei IMAO-B (selegilina) şi ICOMT (entacapon, tolcapon)

LEVODOPA

Fcin.:
- transport activ prin membranele biologice, cu transportorii aminoacizilor aromatici.
- biotransformare hepatică, prin decarboxilare, la dopamină, favorizată de piridoxină (cofactor al decarboxilazelor); dopamina este metabolizată de MAO şi COMT, la acid homovanilic.

Fdin.:
- *precursor al dopaminei şi noradrenalinei;*
- efecte dopaminergice centrale;
- efecte dopaminergice şi simpatomimetice periferice;
- inhibarea secreţiei hipofizare de prolactină (consecinţa stimulării dopaminergice, la nivel hipotalamic);
- creşterea secreţiei de hormon somatotrop (HST).

Ftox.:
- *obişnuinţă,* cu diminuarea intensităţii şi duratei efectului, la tratament îndelungat (după cca doi ani);
- *efect "on-off"* (fluctuaţii mari ale stării bolnavului, pe parcursul unei zile), care se intensifică treptat, devenind excesiv şi făcând tratamentul inoperant;
- *mişcări anormale involuntare de tip coreiform,* consecinţă a manifestării unei hiperfuncţii dopaminergice în putamen (clipire, deschiderea gurii, rotaţii spontane ale trunchiului, membrelor şi capului, cu înclinarea lui; dispnee prin diskinezia muşchilor respiratori) ; efect secundar ce apare după doi ani de tratament, se manifestă la cca 1 - 4 ore de la administrare şi limitează creşterea dozelor;
- *stare paranoidă,* la tratament lung, cu doze mari;
- *efecte secundare periferice, dopaminergice şi simpatomimetice* (cardio - vasculare, digestive).

Fter. şi Fgraf.:
- Se asociază în produse tipizate cu inhibitoare ale dopa-decarboxilazei (carbidopa, benserazid) care acţionează numai în periferie, deoarece nu difuzează prin bariera hemato-encefalică, protejând levodopa de degradarea la nivel periferic.

Madopar (R) = levodopa + benserazidă; Sinemet (R) = levodopa + carbidopa.
- Se administrează în asociere cu inhibitoare de COMT (tolcapon, entacapon), care protejează levodopa şi dopamina de degradare; dozele de levodopa se reduc corespunzător.

Farmacografia prevede administrare per os, după masă.

Posologie:

Dozele iniţiale de 0,25g de 2- 3 ori/ zi sunt crescute cu 0,25-0,50g la 4-7 zile. Doza eficace medie este de 3-4g/zi, repartizată în 4-5 prize.

Atenţie! Tratamentul nu se întrerupe brusc, ci prin reducerea dozelor gradat, pentru a preveni efectul rebound akinetic sever.

Fepid.: CI în afecţiuni cardiovasculare grave.

Interacţii:

Sinergism: cu simpatomimetice (risc de aritmii); cu IMAO (criză de HTA, datorată creşterii nivelului de catecolamine);

Antagonism: cu piridoxina (efectul levodopei diminuat, datorită stimulării biotransformării în periferie).

SELEGILINA

Sin.: Deprenyl (propargilamină).

Fcin.:

- legare de proteinele plasmatice 95% şi fixare în hematii;
- biotransformare la *amfetamină şi metamfetamină* (fără efecte de tip amfetaminic, semnificative, la dozele terapeutice);
- T 1/2 lung (cca 24 ore).

Fdin.:

Mecanism: selegilina este *inhibitor selectiv al monoaminoxidazei tip B (IMAO-B) şi diminuă metabolizarea dopaminei prin dezaminare oxidativă.*

Ftox.: potenţează unele efecte secundare date de levodopa (insomnie, greaţă, hipotensiune ortostatică).

Fter. şi Fgraf.:

Avantaje:

- tratamentul precoce cu selegilină întârzie cu 6-9 luni nevoia tratamentului cu levodopa;
- asocierea selegilinei la tratamentul cu levodopa, ameliorează unele dintre efectele nedorite al tratamentului cu levodopa şi anume: obşnuinţa şi fenomenul "on-off" (a se vedea la levodopa); în cazul asocierii, dozele de selegilină pot fi reduse la 1/2, iar dozele de levodopa pot fi mai mici.

Farmacografia selegilinei prevede administrare per os, dimineaţa şi la prânz. Doza iniţială de 5 mg poate fi crescută până la 10 mg.

Atenţie! a nu se depăşi dozele zilnice uzuale (uzual: 5mg x 2 / zi), pentru a preveni efectele de tip amfetaminic (agitaţie psihomotorie, anxietate, insomnie, halucinaţii).

TOLCAPON

Fcin.:

- absorbţie p.o., rapidă; biodisponibilitate moderată (65%);
- epurare majoritar hepatică (biotransformare hepatică aproape completă);
- eliminarea metaboliţilor majoritar urinar (60%) şi prin bilă şi scaun (40%).

Ftox.: R.A. de tip dopaminergic (greaţă, diaree, anorexie, diskinezii, tulburări ale somnului).

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţie în boala Parkinson, în asociere cu levodopa şi inhibitori periferici de dopa-decarboxilază (benserazid sau carbidopa), cu reducerea corespunzătoare a dozei de levodopa.

Posologie: p.o., iniţial 100 mg x 3/ zi; doza de întreţinere 100-200 mg x 3/ zi.

Interacţiuni:

- cu medicamente având structură chimică de catecol, cărora le poate inhiba biotransformarea, provocând astfel efecte de supradozare a acestora (de ex. NA, ADR, DA, dobutamina, alfa-metildopa);
- cu medicamente antidepresive de tip IMAO (atât neselective, cât şi selective IMAO-A), pe care le poate potenţa, prin extinderea inhibiţiei biotransformării catecolaminelor endogene, provocând efecte de supradozare.

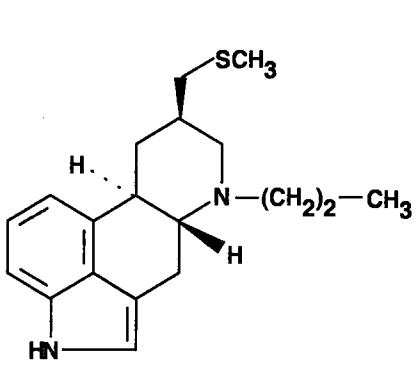
ENTACAPON

Profil farmacologic: similar cu cel.al tolcaponului.

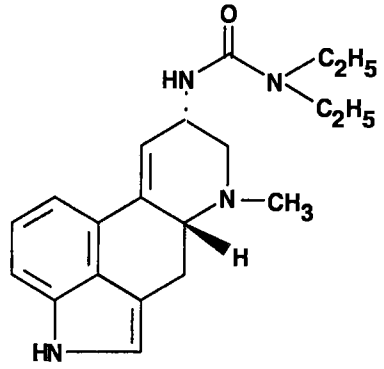
Fgraf.:

Posologie: p.o., 200 mg x 8/zi (max. 2 g/zi), asociat la prizele de levodopa, plus inhibitor de dopa-decarboxilază (carbidopa sau benserazid).

derivaţi ai alcaloizilor din ergot

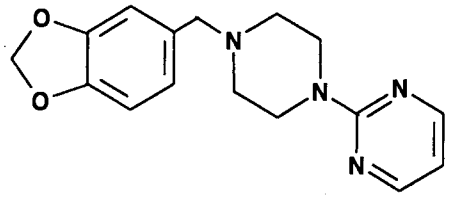


Pergolid

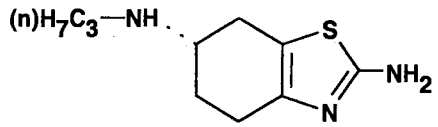


Lisurid

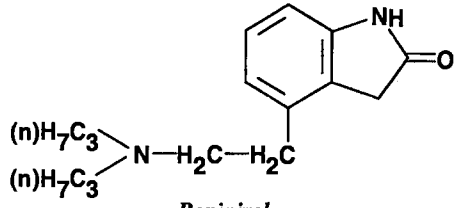
derivaţi nonergolinici



Piribedil



Pramipexol



Ropinirol

Fig. I.38. Structurile chimice ale unor antiparkinsoniene agonişti dopaminergici D_2

11.3. TRIHEXIFENIDIL ŞI ALTE ANTICOLINERGICE CENTRALE

Farmacodinamie:
- antagonizează intens hipertonia, moderat tremorul şi slab hipokinezia;
- sialoreea este anulată;

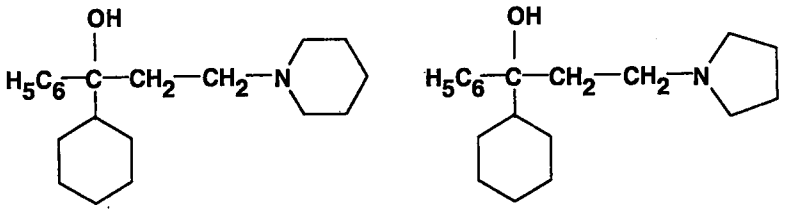
Farmacotoxicologie:
Tolerabilitate mai bună, faţă de dopaminergice.
RA de tip *efecte secundare anticolinergice periferice* (uscăciunea gurii, constipaţie, tulburări de micţiune, cicloplegie cu tulburări de vedere).

Farmacoterapie:
Eficacitate inferioară grupei de stimulante ale sistemului dopaminergic.
Indicaţii:
- forme incipiente de parkinsonism, mai ales când predomină hipertonia;
- în asociere cu levodopa, pentru reducerea dozelor, în cazul când nu este suportat;
- sindromul extrapiramidal indus de neuroleptice.

Farmacografie (pentru trihexifenidil):
- În *boala Parkinson*, administrare per os, după masă. *La adult*, doza iniţială de 1-2 mg de 3 ori/zi este crescută treptat, până la 2 mg de 5 ori/ zi. *La copii* de 3-10 ani, doză iniţială de 1 mg/zi, crescându-se la nevoie. Pentru copii de 2-3 ani, doză de 1 mg/zi, divizat în 3 prize.
- În *sindromul extrapiramidal* indus de medicaţia neuroleptică sunt necesare doze mai mari, până la 14 mg/ zi.

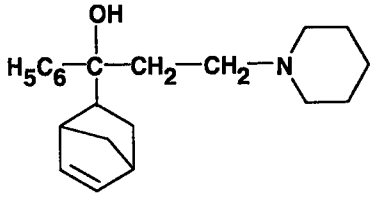
CI:
- glaucom; adenom de prostată.

Interacţiuni:
Sinergism privind efectul anticolinergic, la asociere cu alte medicmente care au efecte secundare anticolinergice (ex. fenotiazine neuroleptice şi antihistaminice; antidepresive triciclice).



Trihexifenidil

Prociclidina



Biperiden

Fig. I.39. Structurile chimice ale unor antiparkinsoniene anticolinergice

12. MEDICAŢIA TULBURĂRILOR DEGENERATIVE ALE SNC

Bolile neurodegenerative includ tulburări precum:
- boala Parkinson
- maladia Alzheimer
- boala Huntington
- scleroza laterală amiotrofică

Bolile neurodegenerative au ca fenomen comun, degenerescenţa neuronală în anumite teritorii din SNC.

Procesele implicate în moartea neuronală sunt:
- apoptoza (moartea celulară programată);
- stresul oxidativ celular;
- tulburările ischemice cerebrale (accidentele vasculare cerebrale);
- excitotoxicitatea, provocată de hiperfuncţia glutamatergică; excesul de acid glutamic este puternic toxic neuronal.

Deoarece implicaţiile clinice deosebite ale bolii Parkinson au impus tratarea detaliată a tuturor aspectelor acesteia într-un capitol separat (vezi cap. 11), în acest capitol vor fi dezvoltate celelalte trei boli neurodegenerative.

12.1. BOALA ALZHEIMER

12.1.1. Baze fiziopatologice

12.1.1.1. Semne şi simptome

Boala Alzheimer este o boală neurologică progresivă, care se caracterizează printr-o distrugere ireversibilă de neuroni, în special din cortex şi din hipocampus, cu pierderea treptată a memoriei (de scurtă durată şi apoi de lungă durată) şi a abilităţilor cognitive, aşa cum sunt judecata, limbajul, luarea deciziilor. *Markeri:* proteina tau şi beta-amiloidul.

Boala afectează aproximativ 20 milioane de oameni din întreaga lume, incidenţa crescând odată cu vârsta, de la 0,5% pe an la 65 de ani, până la aproape 8% pe an după vârsta de 85 de ani (Mayeux and Sano, 1999).

Diagnosticul de boală Alzheimer se bazează pe examinarea neurologică şi pe excluderea altor cauze de demenţă; un diagnostic definitiv poate fi stabilit numai după autopsie, pe baza evidenţierii semnelor patologice specifice.

Semnele patologice sunt următoarele:
- pierderile neuronale;
- existenţa plăcilor extracelulare senile, constituite din *β-amiloid*, depuse intracortical sau pe prelungirile neuronale;
- formaţiunile neurofibrilare intraneuronale, ce conţin *proteina tubulară tau.*

Plăcile senile (neuritice) sunt alcătuite din agregate de *β-amiloid.*

β-amiloidul, un polipeptid de dimensiuni relativ mici, se formează dintr-o proteină membranară precursoare, sub acţiunea unor proteaze, α-, β- şi γ-secretaze. γ-secretaza pare să fie responsabilă de generarea unui tip de *β-amiloid* format din 42 de aminoacizi (A β_{42}), cu importanţă patogenică, deoarece poate forma filamente insolubile, toxice, care se acumulează în plăcile senile izolate din creierul pacienţilor afectaţi de boala Alzheimer.

Formaţiunile neurofibrilare conţin o formă hiperfosforilată a proteinei tubulare *tau*. Abundenţa acestora este apreciată ca fiind direct proporţională cu severitatea tulburărilor cognitive.

Elementele caracteristice bolii Alzheimer sunt cu atât mai numeroase, cu cât maladia este mai avansată. În zonele afectate, în special hipocampusul şi regiunile adiacente din cortex, centrii vizuali şi motori sunt practic absenţi. Aceasta corespunde caracteristicilor clinice ale bolii, respectiv cu afectarea marcată a memoriei şi a gândirii abstracte, dar cu menţinerea neschimbată a vederii şi a motilităţii voluntare.

Proteina p25 poate constitui un marker pentru boala Alzheimer, deoarece s-a descoperit că ea se formează în creierul pacienţilor atinşi de boala Alzheimer, prin degradarea (de către o enzimă încă nedescoperită) a proteinei *p35*, esenţială pentru formarea şi funcţia creierului. (Patrick G.N. şi colab., 2000).

Ipoteza inflamatorie în boala Alzheimer constă în acumularea de ţesut glial în jurul plăcilor, cu un răspuns local mediat acut prin intermediul citokinelor şi prin activarea cascadei complementului. Acest răspuns inflamator poate produce distrugerea neuronilor, cu exacerbarea proceselor patologice caracteristice bolii.

12.1.1.2. Baze neurochimice

Din punct de vedere neurochimic, au fost constatate următoarele:

- Degenerescenţa neuronală colinergică din creierul bazal micşorează intens conţinutul în acetilcolină şi activitatea colin acetiltransferazei (cu 30-70%), enzima implicată în biosinteza acetilcolinei din colină şi acetilcoenzima A; densitatea receptorilor N_1 din cortex este redusă.
- Suprastimularea glutamat-ergică poate produce distrugeri neuronale, fenomen numit şi excitotoxicitate. Aceasta conduce la o încărcare neuronală în ioni de calciu, cu implicaţii în bolile neurodegenerative. Glutamatul acţionează agonist asupra unor receptori postsinaptici, printre care şi NMDA (N-metil-D-aspartat), receptor implicat în mod special în procesele de memorie, în diversele forme de demenţă, printre care şi demenţa de tip Alzheimer.

12.1.2. Baze farmacologice

Farmacoterapia în boala Alzheimer are următoarele obiective:

- creşterea funcţiei colinergice centrale deficitare;
- reducerea excitotoxicităţii glutamat-ergice;
- diminuarea procesului inflamator imun cerebral;
- încetinirea evoluţiei bolii;
- corectarea manifestărilor comportamentale.

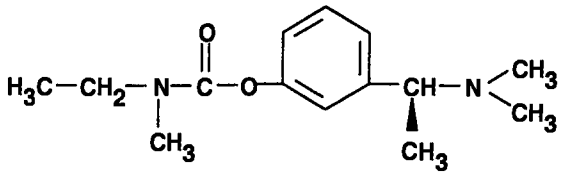
Clasificarea medicamentelor în funcţie de mecanismele de acţiune, în corelaţie cu particularităţile farmacologice:

12.1.2.1. Substanţe care cresc funcţia colinergică centrală

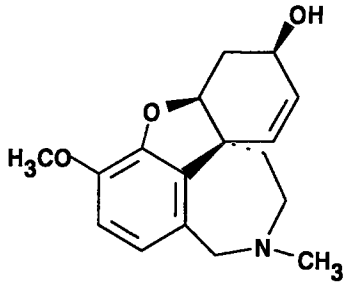
Clasificare în funcţie de mecanism:

I. Precursori ai biosintezei de ACh
II. Agonişti colinergici
III. Inhibitori ai acetilcolinesterazei (Anticolinesterazice)

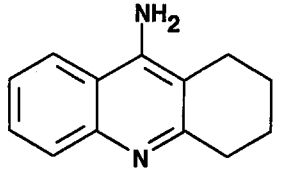
Sunt substanţe care corectează deficitul cerebral de acetilcolină, întâlnit în toate fazele bolii Alzheimer. Eficacitate modestă.



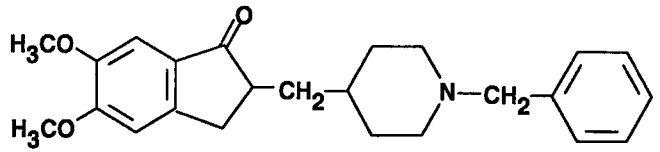
Rivastigmina



Galantamina



Tacrin



Donepezil

Fig. I.40. Structurile chimice ale medicamentelor anticolinesterazice centrale, eficace în boala Alzheimer

I. PRECURSORI AI BIOSINTEZEI DE ACh

Reprezentanţi: clorhidrat de colină, fosfatidil colină (lecitină), colina glicerofosfat (colina alfoscerat).

Au o eficacitate foarte redusă, deoarece nu cresc semnificativ activitatea colinergică centrală.

COLINA GLICEROFOSFAT

Sin.: colina alfoscerat
Fdin.: Favorizează refacerea fosfolipidelor din membranele neuronale.
Fter. şi Fgraf.: Indicaţii în maladia Alzheimer şi în demenţe de natură vasculară.
Posologie: p.o. 400 mg x 2-3/zi şi i.m. 1000 mg/zi.

II. AGONIŞTI COLINERGICI

Reprezentant: betanecol

BETANECOL

Dezavantaje:

Are efecte adverse numeroase, care limitează folosirea dozei necesare pentru ameliorarea proceselor cognitive.

Necesită implantarea chirurgicală a unui rezervor conectat la spaţiul subarahnoidian, o metodă mult prea invazivă pentru a putea fi folosită în practică în mod curent.

III. INHIBITORII ACETILCOLINESTERAZEI (ANTICOLINESTERAZICE)

Reprezentanţi: fizostigmina, tacrin, donepezil, metrifonat, rivastigmina, galantamina

Inhibă enzima acetilcolinesteraza, responsabilă de metabolizarea ACh. Cresc nivelul cerebral de ACh, cu creşterea funcţiei colinergice.

Se folosesc pentru corectarea manifestărilor cognitive ale formelor uşoare şi moderate ale maladiei Alzheimer.

FIZOSTIGMINA

Fdin.: Este un inhibitor neselectiv, reversibil, al acetilcolinesterazei şi butirilcolinesterazei (a se vedea la Secţiunea III: Parasimpatomimetice indirecte – Anticolinesterazice).

Fter.: Tratamentul bolii Alzheimer.

Dezavantaje:

T1/2 scurt şi efecte adverse colinergice sistemice la dozele terapeutice.

Fgraf.: 36 mg/zi, divizate în două prize, sub formă de preparate cu cedare controlată.

RIVASTIGMINA

Fcin.:

Absorbţia după administrarea p.o. este rapidă şi completă, dar întârziată de alimente. Biodisponibilitate redusă (~ 36%), datorită efectului ridicat al primului pasaj intestinal.

Biotransformarea hepatică este intensă şi rapidă, ceea ce conduce la un timp de înjumătăţire scurt (T1/2 =1 oră).

Eliminarea renală, sub formă de metaboliţi.

Fdin.: Inhibă relativ selectiv acetilcolinesteraza cerebrală.

Ftox.: Produce efecte secundare colinergice muscarinice digestive (greaţă, vomă, diaree), anorexie. Poate induce şi efecte secundare colinergice centrale (insomnie, agitaţie, confuzie, tremor).

Precauţii în patologie agravată prin efecte colinergice (ulcer gastroduodenal activ, astm bronşic, boli obstructive digestive şi urinare, bloc sino-atrial şi atrio-ventricular, convulsii).

Fgraf.: *Posologia p.o.*, iniţial 1,5 mg x 2/zi; se poate creşte, funcţie de tolerabilitate şi necesitate, cu câte 1,5 mg x 2/zi, la câte 2 săptămâni. Doza de întreţinere este de 3-6 mg x 2/zi.

TACRIN

Str. chim.: tetrahidroaminoacridina

Fcin.: Absorbţia p.o. este limitată în prezenţa alimentelor. Bd este redusă (4-36%), datorită unui efect de prim pasaj foarte înalt. Are o metabolizare rapidă şi aproape completă, de aceea T1/2 este scurt (1-4 ore, funcţie de doză).

Fdin.: Este inhibitor neselectiv, reversibil al acetilcolinesterazei de la nivel central şi periferic.

Ftox.: *RA* produse sunt numeroase, cu o frecvenţă mai mare fiind următoarele:

- hepatotoxicitate, creşterea transaminazelor serice (aproximativ 50% din pacienţi);
- tulburări digestive de tip parasimpatomimetic (dureri abdominale, greaţă, vomă, diaree).

Se foloseşte cu multă prudenţă.

Fgraf.: *Posologia p.o.* pe nemâncate, începe cu 10 mg x 4/zi; se poate creşte cu câte 40 mg/zi, la 1 1/2 luni, până la doza maximă de 160 mg/zi, în 4 prize (40 mg x 4/zi).

DONEPEZIL

Fcin.: Legare de proteinele plasmatice, în procent ridicat (~ 95%) → *Avantaj* – T1/2 lung, care permite administrarea o dată pe zi.

Fdin.: Inhibă selectiv şi reversibil acetilcolinesteraza, predominant de la nivel cerebral → *Avantaj* – prezintă efecte periferice minime, comparativ cu fizostigmina şi tacrin.

Ftox.: RA sunt mai reduse ca intensitate:

- efecte secundare colinergice muscarinice: greaţă, vomă, diaree;
- efecte secundare colinergice nicotinice N_1: insomnie;
- efecte secundare colinergice nicotinice N_2: crampe musculare.

Avantaj – nu are hepatotoxicitate.

Fgraf.: 5 mg/zi, într-o singură priză, o lună; apoi se poate creşte treptat până la 10 mg/zi.

METRIFONAT

Sinonim: triclorfon

Este un medicament antihelmintic, fără activitate anticolinesterazică proprie.

Fcin.: Străbate rapid bariera hemato-encefalică.

Se metabolizează prin hidroliză neenzimatică la diclorvos, inhibitor pseudoireversibil al acetilcolinesterazei.

Are un T1/2 mai lung, comparativ cu fizostigmina sau donepezil.

Ftox.: RA sunt de tip colinergic: muscarinic (diaree, crampe) şi nicotinic somatic (slăbiciune musculară).

Fgraf.: 60-80 mg/zi.

GALANTAMINA

Fdin.: Inhibă selectiv şi reversibil acetilcolinesteraza cerebrală; modulează alosteric situsurile receptorilor nicotinici cerebrali N_1, cu potenţarea neurotransmisiei colinergice nicotinice.

Ftox.: Asemănătoare cu a celorlalţi inhibitori de acetilcolinesterază.

Fgraf.: 16-24 mg/zi.

12.1.2.2. Substanţe care reduc excitotoxicitatea glutamat-ergică

Sunt substanţe care corectează hiperfuncţia glutamat-ergică responsabilă de fenomenul de excitotoxicitate, cu distrugeri neuronale în domeniul colinergic.

MEMANTINA

Fdin.: Acţionează ca inhibitor al neurotransmisiei excitatoare glutamat-ergice, prin mecanism antagonist necompetitiv al unor situsuri de pe receptorii NMDA (N-metil-D-aspartat). Având o afinitate redusă pentru situsul specific, memantina poate preveni neurotoxicitatea aminoacidului excitator, fără a interfera cu implicaţiile fiziologice ale glutamatului în memorie şi în învăţare.

Ftox.: RA cu frecvenţă ridicată (comparativ cu grupul placebo) sunt agitaţie, insomnie, durere de cap, oboseală, halucinaţii, incontinenţă urinară, diaree.

Fter.: boala Alzheimer, demenţa vasculară, demenţa mixtă, indiferent de severitatea bolii.

Fgraf: 20-30 mg/zi.

12.1.2.3. Substanțe care reduc procesul inflamator cerebral

Antiinflamatoarele nesteroidiene influențează răspunsul inflamator prin inhibarea COX-1 și COX-2 și prin activarea factorului de transcripție nucleară a proliferatorului peroxizomului gama (PPAR γ). În plus, oxidarea mediată de către COX este implicată în activitatea neurotransmisiei glutamat-ergice. În acest fel, AINS pot proteja neuronii în mod direct, prin reducerea răspunsului celular la acțiunea glutamatului.

Studiile întreprinse nu au reușit încă să demonstreze un beneficiu cert al utilizării AINS pentru tratamentul bolii Alzheimer ușoară sau moderată. Reacțiile adverse ale AINS, în special hemoragiile gastro-intestinale, limitează folosirea unor doze ridicate, necesare pentru obținerea unor rezultate pozitive.

12.1.2.4. Substanțe care încetinesc evoluția bolii

Reprezentanți: selegilina, nimodipina, α-tocoferol, piracetam și analogi, simvastatina și analogi, ginkgo biloba.

Majoritatea nu au dovedit eficacitate semnificativă.

SELEGILINA

Este un antiparkinsonian inhibitor selectiv al MAO-B și determină creșterea nivelului de catecolamine în creier. Are și proprietăți antioxidante.

Rezultatele studiilor cu selegilină pentru boala Alzheimer s-au dovedit nesatisfăcătoare, fără un beneficiu clinic demn de luat în considerare.

NIMODIPINA

Este un blocant al canalelor de calciu de la nivel central, cu scăderea influxului acestor ioni în celule. Ionii calciu au un rol important în reglarea funcțiilor cerebrale. Influxul acestor ioni determină excitarea neuronilor. Schimbările provocate de vârstă în homeostazia calciului au posibile repercursiuni la nivelul funcțiilor corticale.

Eficacitatea nimodipinei în demențele de diverse cauze este controversată. Se pare că aduce unele beneficii, care împreună cu reacțiile adverse reduse, determină utilizarea nimodipinei pentru întârzierea apariției manifestărilor bolii Alzheimer.

α-TOCOFEROL (VITAMINA E)

Este o vitamină cu rol antioxidant, cu îndepărtarea din organism a radicalilor liberi.

Teoria implicării radicalilor liberi în patogeneza bolii Alzheimer a dus la folosirea α-tocoferolului pentru tratamentul acestei boli. Rezultatele au fost satisfăcătoare.

PIRACETAM ȘI ANALOGI

Reprezentanți: piracetam, pramiracetam

Sunt medicamente neurotonice care pot crește capacitatea de memorie și alte funcții intelectuale, prin mecanisme parțial elucidate.

La doze mici și medii, produc o creștere a proceselor cognitive, probabil prin creșterea utilizării glucozei și a oxigenului la nivel cerebral. Inhibă neuropeptidazele cerebrale, cu ridicarea nivelurilor de peptide ce intervin în memoria de lungă durată.

La doze mari, piracetamul are și efecte la nivel sanguin: activitate antiagregantă plachetară și efecte reologice, cu proprietăți antitrombotice. Microcirculația centrală și periferică este, de asemenea, crescută prin mărirea deformabilității eritrocitelor și prin reducerea aderenței eritrocitelor distruse față de celulele endoteliale.

Folosirea piracetamului în tratamentul diverselor forme de demență rămâne controversată, însă efectele menționate fac utilă administrarea pentru ameliorarea tulburărilor cognitive.

GINKGO BILOBA

Fdin.: Are proprietăți antioxidante, neurotonice și antiinflamatoare (a se vedea la Secțiunile I: Neurotonice și V: Vasodilatatoare).

A fost folosit în diverse studii clinice, obținându-se beneficii reduse asupra funcțiilor cognitive.

Fter.: Poate fi indicat pentru corectarea tulburărilor de memorie și atenție la subiectul vârstnic.

Fgraf.: p.o. 40 mg x 3/zi, la mese, timp de minimum 9 luni (timpul efectului optim).

SIMVASTATINA ȘI ANALOGI

Utilizarea hipocolesterolemiantelor moderne, inhibitoare ale HMG-CoA reductazei, reprezintă o prioritate pentru cercetătorii maladiei Alzheimer. Folosirea substanțelor care reduc nivelul plasmatic de colesterol ar putea reprezenta un pas foarte important în prevenirea apariției bolii Alzheimer, deoarece se pare că există o legătură între aportul excesiv de colesterol și formarea β-amiloidului cerebral, factor important în patogeneza bolii.

12.1.2.5. Substanțe care corectează manifestările comportamentale ale bolii Alzheimer

Boala Alzheimer este însoțită, de cele mai multe ori, de manifestări comportamentale precum depresii, psihoze sau tulburări de somn. Acestea trebuie corectate prin administrarea medicamentelor optime din punct de vedere al raportului beneficiu-risc.

Depresia majoră se întâlnește la 5-8% dintre bolnavii cu demență Alzheimer. Medicamentele antidepresive au eficacitate similară, alegerea unuia sau altuia făcându-se pe baza efectelor lor adverse, în corelație cu particularitățile fizio-patologice ale bolnavului.

Antidepresivele triciclice, cu componentă psihomotorie sedativă, de tipul amitriptilinei, prezintă activitate anticolinergică, putând cauza confuzie sau hipotensiune ortostatică. Reprezintă o CI.

Inhibitoarele selective ale recaptării serotoninei, de tipul fluoxetinei, sunt mai bine tolerate, însă pot induce insomnie, greață, anorexie sau tulburări sexuale la 5% dintre pacienți.

Antidepresivul modern moclobemid, inhibitor selectiv al monoaminoxidazei A, este eficient, cu un risc redus de reacții adverse (greață, amețeală).

Delirul și manifestările psihotice se intensifică cu evoluția bolii Alzheimer și, odată apărute, rămân permanente la 20% dintre pacienți. Haloperidolul este medicamentul de elecție în acest caz, producând înlăturarea sau diminuarea simptomelor. Efectele adverse de tipul tulburărilor extrapiramidale parkinsoniene și diskineziei tardive, limitează folosirea dozelor mari de haloperidol.

Risperidona, neuroleptic modern, antagonist al receptorilor 5-HT_{2A}/D_2 într-un raport 25/1, este la fel de eficient ca și haloperidolul sau tioridazina, cu avantajul absenței efectelor adverse neurologice ale acestora. Dezavantajul principal îl reprezintă prețul de cost ridicat.

Tulburările somnului apar pe măsură ce boala avansează și sunt însoțite de delir ce apare în timpul nopții și dispare în timpul zilei. Tratamentul este variat, cu neuroleptice, tranchilizante sau sedative.

12.2. BOALA HUNTINGTON (COREA HUNTINGTON)

12.2.1. Baze fiziopatologice

12.2.1.1. Semne şi simptome

Boala Huntington este o maladie neurodegenerativă caracterizată printr-o instalare gradată a incoordonării motorii şi a declinului cognitiv.

Simptomele apar treptat şi constau în:

- Tulburări motorii:
  - *mişcări coreiforme (aproximativ 90% dintre pacienţi) – definitorii pentru corea Huntington*;
  - rigiditate musculară;
  - afectarea motilităţii voluntare (akinezie, hipokinezie);
  - dizartrie, disfagie;
  - mişcări anormale ale globilor oculari;
  - convulsii;
- Tulburări cognitive:
  - demenţa;
  - micşorarea coeficientului de inteligenţă;
  - scăderea abilităţii de a executa sarcini motorii;
  - putere de concentrare redusă;
- Tulburări psihiatrice:
  - alterarea personalităţii (iritabilitate, apatie, labilitate emoţională, manifestări impulsive, agresivitate);
  - tulburări ale dispoziţiei (depresie, creşterea riscului suicid);
  - manifestări psihotice (schizofrenie);
- Tulburări generale:
  - pierdere severă în greutate.

Cauza principală a bolii o reprezintă distrugerea treptată a neuronilor din ganglionii bazali, de la nivelul nucleilor caudat şi putamen.

12.2.1.2. Baze neurochimice

Din punct de vedere neurochimic, s-a constatat existenţa unei hiperactivităţi dopaminergice în fasciculele nigro-striate, fie datorită creşterii sensibilităţii receptorilor dopaminergici postsinaptici, fie datorită unui deficit de neuromediatori (GABA şi ACh) care, în mod fiziologic, sunt inhibitori ai transmisiei dopaminergice.

Concentraţiile GABA şi ale enzimei glutamat-decarboxilaza, implicată în biosinteza acestuia, sunt foarte scăzute la nivelul ganglionilor bazali.

De asemenea, este redusă concentraţia enzimei colin acetiltransferază, responsabilă de biosinteza neuromediatorului ACh.

Din punct de vedere genetic, boala Huntington are transmisie genetică autosomică dominantă. Statisticile arată că vârsta medie a debutului este de 35-45 ani (cu o variaţie de la 2 la 85 ani) (Standaert D.G., Young A.B., 2001).

Studiile genetice au identificat următoarea particularitate genetică a indivizilor atinşi de boala Huntington: extinderea repetiţiei unui trinucleotid polimorfic (CAG), la nivelul unei regiuni din vecinătatea telomerului cromozomului 4. Gradul de repetiţie la pacienţii atinşi de boala Huntington este ridicat (38-100), comparativ cu cel redus întâlnit la un individ normal (9-34) (Huntington's Disease Collaborative Research Group, Cell, 1993). Proteina codată de această genă mutantă a fost denumită proteina huntington.

12.2.2. Baze farmacologice

În prezent, nu se cunoaşte tratamentul care să oprească evoluţia bolii.

Farmacoterapia în boala Huntington are următoarele obiective fiziopatologice primare:

- reducerea hiperactivităţii dopaminergice (cu neuroleptice);
- creşterea nivelurilor de ACh şi funcţiei colinergice deficitare (cu anticolinesterazice);
- stimulare GABAergică la nivelul heterosinapselor GABA-glutamatergice (cu agonişti GABA-B, de tip baclofen).

Se practică tratamentul simptomatic, pentru a ameliora o parte dintre tulburările manifeste (tabelul I.13.)

TABELUL I.13.

Tratamentul simptomatic al bolii Huntington (după van Vugt JPP, Roos RAC – CNS Drugs 1999, modificat)

Simptom	*Medicament*	*Observaţii*
Mişcări coreiforme	***Neuroleptice***	
	• Tiaprid	Eficacitate bună, cu puţine reacţii adverse
	• Pimozid	Eficacitate moderată, cu puţine reacţii adverse
	• Haloperidol	Eficacitate moderată, cu reacţii adverse moderate (sedare)
	• Rezerpina	Eficace, dar cu reacţii adverse frecvente (depresie)
	• Fenotiazine	Eficacitate moderată, cu efecte adverse considerabile (anticolinergice)
Hipokinezie-rigiditate	***Antiparkinsoniene***	Efectele adverse includ inducerea sau agravarea mişcărilor coreiforme şi tulburări comportamentale (agresivitate, manifestări psihotice)
	• dopaminergice	
Crize convulsive	***Anticonvulsivante***	-
	• Clonazepam	
	• Acid valproic	
Depresie	***Antidepresive***	
	• Triciclice	Sunt preferate substanţele cu efecte anticolinergice reduse (ex: desipramina).
	• Inhibitoarele selective ale recaptării 5-HT	Efect advers anorexigen, cu accelerarea scăderii în greutate.
	• IMAO	Reacţii adverse frecvente, cu intensificarea mişcărilor coreiforme prin creşterea nivelului cerebral de dopamină.
Anxietate	***Anxiolitice***	Eficace în stările depresive anxioase
	• Benzodiazepine	
	Timoleptice sedative-anxiolitice	
	• Amitriptilina	
Iritabilitate, agresivitate	***Tranchilizante***	-
	• Benzodiazepine	Mai ales cele sedative
	Neuroleptice	În unele cazuri, s-a constat agravarea paradoxală a agresivităţii
	Beta-adrenolitice	
	• Propranolol, pindolol	
Manifestări psihotice	***Neuroleptice tipice***	Preparatele depôt pot fi utile la pacienţii care nu cooperează.
	Neuroleptice atipice	Utilă pentru tratamentul psihozelor rezistente şi pentru pacienţii cu hipokinezie severă.
	• Clozapina	

12.3. SCLEROZA LATERALĂ AMIOTROFICĂ

12.3.1. Baze fiziopatologice

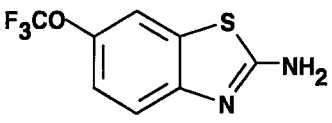
Scleroza laterală amiotrofică (SLA) este o boală neurodegenerativă manifestată printr-o slăbiciune şi atrofie musculară rapid progresivă, fasciculaţii, stări spastice, dizartrie, disfagie şi insuficienţă respiratorie. Boala se îndreaptă rapid spre exitus, în cel mult doi-trei ani de la debut, din cauza insuficienţei respiratorii şi a pneumoniei.

Cauza se pare că este distrucţia motoneuronilor spinali, bulbari şi corticali (motoneuronii piramidali ai stratului V din cortexul motor). Aceasta antrenează o denervare şi o atrofie secundară a muşchilor corespunzători.

Din punct de vedere neurochimic, teoria excitotoxicităţii implică glutamatul în moartea neuronală din SLA. Acidul glutamic este neuromediatorul excitator principal din SNC.

Din punct de vedere genetic, în SLA familială a fost evidenţiată o mutaţie în gena enzimei Cu/Zn SOD (superoxid dismutaza). (Rosen D.R. şi colab., 1993).

12.3.2. Baze farmacologice



Riluzol

Fig. I.41. Structura chimică a medicamentului riluzol, activ în scleroza laterală amiotrofică

Nu există în prezent un tratament eficient pentru SLA. *Spasticitatea* reprezintă simptomul-ţintă pentru terapia SLA, deoarece ea antrenează frecvent durerea şi diminuează mobilitatea deja redusă prin slăbiciunea musculară.

În urma studiilor efectuate, au fost selectate o serie de substanţe care pot aduce beneficii celor afectaţi de această boală, intervenind prin temperarea funcţiei glutamatergice la nivelul:

- sinapsei glutamat-ergice (riluzol);
- heterosinapselor GABA-glutamatergice (baclofen);
- alte niveluri.

RILUZOL

Fcin.: Are o absorbţie bună după administrarea p.o. Se leagă în procent mare de proteinele plasmatice. Este biotransformat hepatic în procent mare. T1/2 este de aproximativ 12 ore.

Fdin.:

- Acţionează presinaptic şi postsinaptic la nivelul transmisiei glutamat-ergice centrale. Inhibă eliberarea de glutamat, blochează receptorii NMDA postsinaptici, cu inhibarea activităţii canalelor ionice de sodiu voltaj-dependente.
- Deschide canalele de K^+ de tip 4TM/2P, subtipurile TREK-2 şi TRAAK (Alexander S.P.H. şi colab., 2001)

Ftox.: Creşte transaminazele serice, provoacă neutropenie (se întrerupe administrarea).

Fepid.: *C.I.:* patologie hepatică, transaminaze crescute (mai mult de 3 ori valorile normale), sarcină, alăptare.

Fter.: Întârzie recurgerea la ventilaţia mecanică şi prelungeşte durata de viaţă. În cadrul unui studiu clinic mai larg (aproximativ 1000 de pacienţi cu SLA), s-a constatat că riluzolul a prelungit durata de supravieţuire cu aproximativ 60 de zile (Miller R.G. & col., 2003).

Fgraf.: 50 mg x 2/zi, la distanţă de mese.

Atenţie! Tratament numai sub supraveghere specializată.

BACLOFEN

Fdin.: Este un agonist GABA-B în heterosinapsele GABA-glutamatergice (a se vedea la cap. Miorelaxante, fig. I. 35.).

Fgraf.: Se administrează intratecal, cu mare prudenţă pentru a evita deprimarea SNC.

Dozele iniţiale 5-10 mg/zi, pot creşte până la 200 mg/zi.

TIZANIDINA

Fdin.: Acţionează agonist pe receptorii α_2-adrenergici de la nivel central.

Scade spasmele musculare prin creşterea inhibiţiei presinaptice a neuronilor motori (a se vedea la cap. Miorelaxante).

Fgraf.: În stări spastice de origine neurologică, iniţial 2 mg x 3/zi, crescând săptămânal, cu câte 2-4 mg /zi, până la doza optimă de 12-24 mg/zi, în 3 prize. Doza maximă este de 36 mg/zi.

CLONAZEPAM

Poate fi eficient ca miorelaxant, însă este folosit cu prudenţă pentru că poate contribui la creşterea deprimării respiratorii din scleroza laterală amiotrofică.

Alte încercări farmacoterapeutice, dar care necesită studii suplimentare:

- administrarea subcutanată a factorului de creştere recombinant uman „insulin-like" I; rhIGF-1 este bine tolerat de către pacienţi, însă nu i s-a descoperit încă o eficacitate certă;
- vaccinarea în scop terapeutic cu glatiramer acetat (Cop-1); acest vaccin protejează neuronii motori împotriva condiţiilor degenerative acute şi cronice. Se pare că are loc mărirea răspunsului imun local, care combate activitatea auto-distructivă a compuşilor ce produc moartea neuronilor motori.

13. FARMACOTERAPIA DURERII

13.1. BAZE ANATOMO-FIZIOPATOLOGICE

13.1.1. Căile sensibilităţii dureroase

13.1.1.1. Căile aferente şi ascendente

a) *Receptorii (nociceptori):* arborizaţiile terminale ale fibrelor senzitive (aferente), situate în toate ţesuturile şi organele.

Sunt:

- mecanoceptori, pentru stimuli fizici (presiune);
- chemoceptori, pentru mediatorii chimici periferici ai durerii (histamina, serotonina, bradichinina, PGE1, substanţa P).

b) *Căile aferente şi ascendente:*

- căile aferente sunt fibre senzitive nociceptive, somatice (fibre slab mielinizate A-deltă şi vegetative (fibre nemielinizate C), incluse în nervii spinali şi cranieni; nervii spinali intră în măduva spinării prin rădăcinile lor posterioare; corpii neuronali ai

protoneuronilor căilor sensitive se află în ganglionii spinali, situaţi pe traseul acestor rădăcini posterioare;
- căile ascendendente ale sensibilităţii dureroase formează fasciculul spino-talamic antero-lateral; deutoneuronii sunt situaţi în coarnele posterioare (cei somatici) şi laterale (cei vegetativi); al treilea neuron se află în talamus;

c) *Centrii de integrare şi percepere a durerii:*
- substanţa reticulată;
- centrii talamici (percepere inconştientă, nelocalizată, însoţită de alertă generală a organismului, cu hiperreflectivitate şi reacţii vegetative);
- sistemul limbic (coordonează componenta afectivă)
- centrii corticali se află în zona somestezică, situată în lobii parietali (percepere conştientă, localizată, cu înţelegerea atitudinii de apărare, însoţită de reacţie afectivă particulară).

Releul medular de procesare a informaţiei dureroase

La nivelul coarnelor medulare posterioare se realizează o modulare a transmiterii ascendente a stimulilor dureroşi.

Cornul posterior medular este împărţit în 6 zone (lamine), corespunzătoare stratificării neuronilor. Laminele I, II şi V au rol important în nocicepţie. În lamina V converg fibrele aferente somatice şi viscerale. Lamina I primeşte exclusiv fibrele aferente nociceptive A-delta şi C. Lamina I are conexiuni cu neuronii din substanţa gelatinoasă Rolando.

În cornul posterior medular se află şi neuroni intercalari (interneuroni) cu rol excitator nociceptor sau cu rol inhibitor.

La nivelul coarnelor posterioare medulare se realizează modularea transmiterii ascendente a stimulilor dureroşi, *prin intermediul heterosinapselor presinaptice.*

Căile aferente şi ascendente ale sensibilităţii dureroase conţin relee anatomo-fiziologice de procesare a informaţiei nociceptive aferente, relee interconectate ascendent.

Releul din cornul posterior al măduvei spinării funcţionează pe principiul modulării şi inhibiţiei presinaptice, realizate de neuromediatorii opioizi eliberaţi de neuronii opioidergici din substanţa gelatinoasă sau lamina II, la nivel de heterosinapse presinaptice realizate între neuroni opioidergici şi neuroni stimulatori (glutamatergici, P-ergici), inhibând astfel eliberarea neuromediatorilor excitatori (acid glutamic, substanţa P).

Lamina II a substanţei cenuşii din cornul posterior medular conţine în cea mai mare parte interneuroni Golgi II, dintre care o parte (25%) sunt neuroni modulatori şi inhibitori (opioidergici, glicinergici şi GABA-ergici), ce realizează heterosinapse la nivelul presinapselor excitatoare (P-ergice şi glutamatergice).

La nivelul releelor medulare se realizează analgezia de tip spinal. Ea poate fi declanşată de stimuli nociceptivi periferici (pe căile aferente A-delta şi C) sau excitare centrală (de la nivelul scoarţei parietale sau frontale, sistemului limbic, nucleului periventricular al hipotalamusului, substanţei cenuşii periapeductale şi nucleilor rafeului din substanţa reticulată bulbară).

Informaţia prelucrată la nivelul releului medular va fi transmisă ascendent pe căile spinotalamice laterale.

Teoria „controlului de poartă" (gate control)

Teoria „controlului de poartă" (Wall şi Melzack) atribuie interneuronilor medulari din substanţa gelatinoasă Rolando funcţia de „poartă de control" a durerii, prin modulare (în sens amplificator sau inhibitor), înainte de transmisia prin fasciculul ascendent spinotalamic lateral.

Efectul „controlului de poartă" asupra impulsurilor dureroase, aduse de către fibrele aferente A-delta şi C, la nivelul neuronilor nociceptivi specifici din stratul 5 Rexed al cornului posterior medular, este inhibitor, bazat pe mecanismul de inhibiţie presinaptică realizată de neuromediatorii opioizi la nivelul *heterosinapselor presinaptice.* Efectul poate fi amplificat de impulsurile aduse prin fibrele groase şi redus de cele aduse prin fibrele subţiri.

13.1.1.2. Căile descendente de control al durerii

Căile descendente de control al durerii reprezintă căi de inhibiţie şi modulare a durerii, adevărate căi ale analgeziei fiziologice. Aceste căi descendente de suprimare a durerii exercită control inhibitor asupra neuronilor din coarnele medulare posterioare. Originea lor se află în scoarţa cerebrală sau/şi la nivel subcortical, diencefalic şi al trunchiului cerebral.

Ele modulează descărcările neuronilor nociceptivi de pe traseul căilor ascendente ale sensibilităţii dureroase, prin *bucle complexe corticosubcorticospinale de retrocontrol.* Bucla spino-bulbo-spinală are rol major în controlul nocicepţiei.

Căile descendente principale constituie:
- sistemul cortico-spinal (principala cale descendentă) şi cortico-bulbar;
- tractul hipotalamo-spinal.

Tractul cortico-spinal se conectează pe interneuronii G opioidergici ai laminelor I şi V din substanţa cenuşie a cornului posterior medular, activând astfel sistemul analgezic opioid medular. Este mediat adrenergic şi serotoninergic.

Tractul hipotalamo-spinal modulează direct releul medular de algie-analgezie, în sensul instalării analgeziei medulare.

Substanţa cenuşie periventriculară a hipotalamusului comunică direct cu substanţa periapeductală a mezencefalului, printr-un tract enkefalinergic. Substanţa cenuşie periapeductală mezencefalică conectează stimulator neuronii excitatori ai nucleului rafeului din bulb.

Căile descendente de control al durerii cuprind transmisii sinaptice monoaminergice: noradrenergice şi serotoninergice.

Căile descendente noradrenergice au ca neuromediator noradrenalina (NA). Activarea lor induce analgezie spinală. Originea căilor se află în pericarionii din nucleii trunchiului cerebral, predominant din substanţa reticulată (zona A5) şi locus ceruleus (zona A6). Stimularea acestor zone declanşează eliberarea NA la capătul căii descendente noradrenergice bulbo-spinală. Receptorii spinali alfa-2 presinaptici, stimulaţi de către excesul de NA, intervin prin declanşarea recaptării NA din fantele sinaptice, inducând sedare, analgezie şi hTA. Analgezia este mediată de subtipul receptor presinaptic alfa-2A.

Clonidina, medicament agonist al receptorilor adrenergici presinaptici alfa-2, introdus în terapeutică ca antihipertensiv simpatolitic, este actualmente utilizată şi ca analgezic, în injectare rahidiană.

Căile descendente serotoninergice au ca neuromediator serotonina (5-HT). Căile serotoninergice, cu origine în neuronii serotoninergici din nucleul raphe magnus bulbar, se termină pe neuronii enkefalinergici ai laminelor II şi III din substanţa cenuşie a cornului dorsal medular, activând astfel sistemul analgezic opioid medular.

13.1.2. Biochimia durerii (Neurochimia durerii)

Mediatorii durerii sunt:

- Periferici, la nivelul nociceptorilor, *mediatori algogeni*: histamina (H), serotonina (5-HT), bradikinina (BK), prostaglandina E_1 (PGE_1), neurokinine A şi B, substanţa P;

- Centrali:
  - *neurotransmiţători excitatori, stimulanţi (algici)*
    - ATP;
    - peptide: substanţa P, neurokinine (NK1), CGRP (calcitonin gene related peptide);
    - aminoacizi (glutamat, aspartat);
    - oxid de azot.
  - *neurotransmiţători inhibitori, modulatori (antalgici)*
    - peptide opioide endogene (enkefaline, dinorfine, endorfine);
    - somatostatina;
    - aminoacizi (glicina, GABA);
    - monoamine (NA, 5-HT, DA).

Interneuronii (neuronii intercalari) talamici au ca neuromediator GABA.

Substanţa P este eliberată exclusiv printr-o stimulare prelungită (secunde –minute). Glutamatul şi aspartatul sunt eliberaţi atât de către stimulii de foarte scurtă durată, cât şi de cei persistenţi.

(A se vedea neuromodulatorii specifici antalgici opioidergici, la cap. Analgezice morfinomimetice; punctul 14.1.1.)

13.1.3. Genetica durerii

A fost descoperit un mecanism genetic implicat în modularea durerii, prin intermediul proteinei numită DREAM.

DREAM (Downstream Regulatory Element Antagonistic Modulator = Modulator antagonist al elementului reglator situat în aval de genă) a fost numită proteina-calciu sensibilă ce induce deprimarea aparatului genetic pregătit să citească codul ADN pentru neuromediatorul opioid dinorfină. În consecinţă, DREAM este responsabilă de scăderea biosintezei de dinorfină, eliberată în durere şi stres (Penninger J.M., 2002).

Cercetările au fost efectuate pe şoareci „knock-out" (lipsiţi de gena DREAM), care au prezentat o creştere a biosintezei de dinorfină la nivel medular şi corespunzător, o sensibilitate scăzută la toate tipurile de durere (acută, neuropată şi inflamatorie), fără risc de dependenţă.

13.1.4. Durerea

Definiţie:

Durerea (lat. *dolor*) sau algia (grec. *algeo*) este „o experienţă senzorială şi emoţională dezagreabilă, dată de o leziune tisulară veritabilă sau potenţială sau de o descriere cu termeni ce se referă la o asemenea leziune" [definiţie acceptată în 1994, de Comitetul de Taxonomie al IASP – International Ass. for the Study of Pain; cit. Sandu L., 1996].

Componentele durerii:

- perceperea durerii (fenomen neurologic);
- reacţia la durere (fenomen psihic, vegetativ, somatic).

Pragurile durerii:

- pragul perceperii durerii = cea mai mică intensitate a unui stimul, recunoscută ca durere;
- pragul reacţiei la durere = intensitatea senzaţiei dureroase, ce antrenează reacţii psihice (anxietate, agitaţie), vegetative (tulburări de puls, TA, transpiraţie), somatice (contracţia unor muşchi faciali, pleoape,etc).

Variabilitatea interindividuală este:

- relativ redusă, pentru pragul perceperii durerii;
- mare, pentru pragul reacţiei la durere.

Factorii ce influenţează pragurile durerii sunt numeroşi (zgomot, presiune, etc.).

Cauzele durerii:

- traumatisme,
- presiune sau tracţiune excesivă, asupra nociceptorilor (în contracturi musculare, vasoconstricţie, distensii ale viscerelor cavitare, tumori);
- temperaturi extreme (sub -15° C; peste +50°C);
- hipoxie şi anoxie, cu acumulare de metaboliţi iritanţi (în stări de ischemie prin vasoconstricţie prelungită, tromboză, embolie);
- substanţe chimice iritante, exogene sau endogene (în inflamaţii: pH acid,etc.).

Tipuri de durere:

- Funcţie de locul leziunii dureroase şi durerii primare:
  - somatică (la nivelul aparatului locomotor);
  - viscerală (la nivelul unui organ intern);
  - centrală (leziuni medulare sau cerebrale);
  - psihică (cauze psihogene).
- Funcţie de evoluţie:
  - *acută* (= simptom în cadrul unei boli, ce dispare după vindecarea bolii, nu lasă sechele fizice sau psihice şi răspunde la o terapie antalgică uzuală);
  - *cronică* (= boală în sine, ce persistă 1-6 luni, în funcţie de timpul de vindecare a leziunii dureroase şi este rezistentă la terapia antalgică obişnuită)

(Fordyce E. E.,1984)

Durerea cronică poate continua după vindecarea leziunii dureroase primare, prin migrarea durerii din periferie, central, rămânând astfel „în capul pacientului", acest fenomen căpătând denumirea de *„somatizarea durerii"*.

Durerea cronică este însoţită de:

- insomnie;
- reacţii senzitivo-senzoriale şi somato-vegetative exagerate, acestea creând un cerc vicios de întreţinere a durerii cronicizate;
- stare depresivă care poate fi mascată (în cca. 50% din cazuri);
- pragurile durerii scăzute;
- niveluri scăzute de neuromediatori antalgici (endorfine, NA, 5-HT, DA).

Importanţa durerii:

Durerea acută = sistem de alarmă important pentru protecţia organismului (îndepărtarea agentului nociv; stabilirea diagnosticului);

Sunt nocive:

- *durerea acută foarte intensă*, ce declanşază starea de şoc (= reacţie de apărare, manifestată prin eliberarea masivă de opioizi endogeni);
- *durerea acută prelungită*, ce antrenează tulburări funcţionale (atrofii musculare, tulburări articulare şi nervoase);
- *durerea cronică*, ce antrenează diverse tulburări psihice (insomnie, depresie, etc.)

13.2. BAZE FARMACOLOGICE

13.2.1. Farmacodinamie

Pentru combaterea durerii, pot fi utilizate medicamente ce acţionează la diferite niveluri ale căilor şi perceperii durerii:

a) împiedicarea formării influxului nervos, în terminaţiile senzitive:
   anestezice locale, miorelaxante, antispastice, vasodilatatoare sau vasoconstrictoare, antianginoase, antiinflamatoare;

b) împiedicarea transmiterii influxului nervos, prin fibrele senzitive:
anestezice locale;
c) împiedicarea perceperii durerii, la nivelul centrilor de integrare:
- neselectivă: anestezice generale;
- selectivă:
- influenţarea perceperii: *analgezice-antipiretice;*
- influenţarea perceperii şi reacţiei la durere: *analgezice morfinomimetice.*

Pentru combaterea durerii mai pot fi utilizate şi medicamente ce acţionează la nivelul căilor descendente inhibitoare ale durerii:
- *analgezice cu mecanism complex (mixt) opioid şi monoaminergic* (ex. tramadol);
- antalgice nespecifice: antidepresive prin mecanism inhibitor al recaptării NA şi/sau 5-HT, tipice (aminele triciclice)

Medicamentele antalgice nespecifice au fost denumite:
- *coanalgezice* (medicamente care asociate cu analgezicele determină o potenţare a analgeziei);
- *paraanalgezice* (medicamente care, pe lângă efectul farmacoterapeutic de bază, au şi un efect antalgic nespecific).

13.2.2 Farmacoterapie

Farmacoterapia durerii se stabileşte în funcţie de tipul de durere şi pacient:
- *Durerile acute:* analgezice (în conformitate cu *"scara analgezică"*) plus adjuvanţi (antiinflamatoare, antispastice, tranchilizante), respectiv durerile acute
  - slabe sau moderate: treapta 1-a (analgezice neopioide + adjuvant);
  - persistente, crescânde: treapta a 2-a (opioide slabe tip codeină + neopioide + adjuvant);
  - foarte intense: treapta a 3-a (opioide forte + sau - adjuvant).
- *Durerile postoperatorii:* profilaxie cu analgezice, funcţie de intensitate:
  - opioide, inj., rectal, per os (24 -48 h);
  - neopioide, inj., rectal, per os (cât este nevoie).
- *Durerile în neoplasm:* analgezice corespunzător cu „scara analgezică", respectiv
  - treapta I, analgezice neopioide (acid acetilsalicilic, paracetamol, ibuprofen);
  - treapta a II-a, opioide slabe sau medii (codeină, dextropropoxifen, tramadol);
  - treapta a III-a, opioide puternice (morfină, metadonă, petidină, buprenorfină).

În durerea neoplazică ce nu cedează la morfinomimetice este indicată clonidina, în administrare epidurală.
- *Durerile cronice:* medicaţie fizio-patogenică, funcţie de mecanismul producerii (antiinflamatoare, antispastice, antianginoase).
- *Nevralgiile:* analgezice sau medicaţie fizio-patogenică;

Nevralgia de trigemen: carbamazepină.
- *Migrena:*
  - Tratamentul crizei:
    - analgezice: aspirină + metoclopramid; paracetamol;
    - medicaţie fiziopatogenică.
  - Profilaxia: medicaţie fiziopatogenică.

(A se vedea: Medicaţia migrenei, la capitolul 16).

Analgezia preemptivă reprezintă tratamentul durerii acute postoperatorii, anticipat preoperator, în scopul reducerii duratei durerii şi intensităţii durerii postoperatorii şi prevenirii durerii cronice.

Mecanismul: analgezia iniţiată, înaintea aplicării stimulului nociceptiv previne declanşarea hiperexcitabilităţii medulare şi hiperalgiei induse de sistemul glutamat/NMDA-NO, intervenind mai eficient, comparativ cu analgezia iniţiată postoperator, după ce hiperalgezia s-a instalat.

14. ANALGEZICE MORFINOMIMETICE (Analgezice opioide, opiacee, euforizante)

14.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE ŞI FARMACOLOGICE

14.1.1. Baze fiziopatologice

În transmiterea şi perceperea impulsurilor nociceptive, în algie şi analgezie, sunt implicate două mari categorii de sisteme:
- *sistemul opioid endogen* (antalgic), în corelaţie cu *sistemul substanţei P* (algic) şi peptidele antiopioide;
- *sistemul monoaminergic spinal* (adrenergic şi serotoninergic).

14.1.1.1. Sistemul opioid endogen

Neurotransmisia opioidă este o transmisie modulatoare şi realizează heterotransmisii presinaptice modulatoare cu transmisii activatoare (P-ergică, adrenergică, dopaminergică, serotoninergică glutamatergică, etc.).

Funcţii fiziologice:
- antinocicepţie - analgezie, fizică şi psihică; ridică pragul perceperii durerii şi pragul reacţiei la durere;
- euforie (senzaţie de bine);
- modularea eliberării neuromediatorilor activatori (P-ergici, adrenergici, serotoninergici, dopaminergici);
- comportamentul de stres (alături de sistemul adrenergic şi cel corticosteroid);
- ingestie de alimente.

La nivel spinal, inhibă eliberarea în fanta sinaptică a substanţei P algică, prin *mecanismul denumit "de poartă" ("gate control").* Mecanismul este posibil datorită existenţei heterosinapsei opioid - P ergice, situată la nivel presinaptic P ergic.

În periferie, neuromediatorii opioizi sunt secretaţi de celulele imune şi inflamatorii şi acţionează la nivelul terminaţiilor nervoase aferente, modulând nocicepţia prin:
- inhibarea eliberării locale de neuropeptide proinflamatorii excitatorii (substanţa P);
- reducerea excitabilităţii terminaţiilor nervoase pentru durere.

a) **Neuromodulatorii** (neuromediatori cu funcţii modulatoare), numiţi opioide endogene, sunt neuropeptide active biologic aparţinând la patru tipuri:
- endorfine (α, β, γ,.δ) sunt polipeptide;

- dinorfine (A, B) sunt polipeptide;
- enkefaline (met-encefalina şi leu-encefalina) sunt pentapeptide;
- endomorfine (1, 2) sunt tetrapeptide.

Structura enkefalinelor:
- Met-enkefalina: Tyr- Gly- Gly- Phe- Met;
- Leu-enkefalina: Tyr- Gly- Gly- Phe- Leu.

Neuropeptidele opioide endogene nu pot fi utilizate ca medicamente analgezice, deoarece nu difuzează prin bariera hemato-encefalică.

Rezultă prin scindări succesive (sub acţiunea enzimelor de tip aminopeptidaze şi carboxipeptidaze), de la *precursori inactivi* cu structură proteică, respectiv:
- proopiomelanocortina (POMC) din hipofiza anterioară (ce se scindează în: β-endorfină + ACTH + MSH α, β, γ),
- prodinorfina şi proenkefalina.

Biosinteza proteinelor precursoare are loc în ribozomi, la nivelul corpului neuronal.

Stocarea neuropeptidelor active se face în vezicule presinaptice.

Recaptarea din fanta sinaptică nu a fost evidenţiată.

Metabolizarea are loc în fanta sinaptică, sub acţiunea unor enzime proteolitice.

In metabolizarea enkefalinelor, intervin:
- enkefalinaza (desface legătura 3-4, -Gly-Phe-); este inhibată de unele medicamente antidiareice (tiorfan, acetorfan);
- aminopeptidaza (desface legătura 1-2, -Tyr-Gly-).

Localizarea:
- neuronii cerebrali; hipofiză; măduva spinării;
- enkefalinele şi în periferie (medulosuprarenală, inimă, tub digestiv).

b) **Receptorii opioizii**

Tipuri: miu (μ1-3), kappa (k1-2), delta (δ1-2) (specifici pentru opioizi) şi sigma (σ) (nespecifici). Prezintă o înaltă stereospecificitate.

Nomenclatură sinonimă (greacă, prescurtarea preferată şi respectiv alte denumiri):
- miu opioid peptid = MOP = MOR, OP_3, μ;
- kappa opioid peptid = KOP = KOR, OP_2, k;
- delta opioid peptid = DOP = DOR, OP_1, δ..

Sunt sisteme receptor - efector, cuplate printr-o proteină G.

Efectorul membranar este:
- pentru μ şi δ: adenilatciclaza, cuplată negativ (Gi) şi canalele de K^+ (Go) deschise;
- pentru k: canalele de Ca^{2+} (Go) închise.

Agoniştii endogeni:
- endorfine / μ, δ;
- enkefaline / δ, μ;
- dinorfine / k, μ;
- endomorfine / μ.

Potenţa relativă pentru receptori, a agoniştilor endogeni:
- β-end > dyn A > met-enk = leu-enk / MOP;
- dyn A >> β-end > leu-enk > met-enk / KOP;
- β-end = leu-enk = met-enk > dynA / DOP.

Agonişti selectivi, farmacologici:
- morfină, metadonă, fentanil, sufentanil / μ;
- pentazocina / k.

TABELUL I. 14

Potenţa şi selectivitatea faţă de receptorii opioizi, a unor opioide endogene şi exogene şi a unor antagonişti (după Rang H. P. şi colab., 1999, Goodman-Gilman's, 2001; modificat)

Grupa	*Substanţa*	*Subtipul receptor*		
		μ	*Δ*	*κ*
OPIOIDE (PEPTIDE) ENDOGENE	Beta-endorfina	+++	+++	+
	Dinorfina A	++		+++
	Dinorfina B	+	+	+++
	Leu-enkefalina	++	+++	
	Met-enkefalina	++	+++	
AGONIŞTI EXOGENI	*Agonişti totali*			
	Etorfina	+++	+++	+++
	Fentanil	+++		
	Levorfanol	+++		+
	Metadona	+++		
	Morfina	+++	+	+
	Petidina (Meperidina)	++	+	+
	Sufentanil	+++	+	+
	Agonişti parţiali			
	Buprenorfina	+++		--
	Butorfanol	-		+++
	Nalbufina	--	+	++
	Nalorfina	--		++
	Pentazocina	-	+	++
ANTAGONIŞTI EXOGENI	Naloxon	---	-	--
	Naltrexon	---	-	---

+ = agonist; - = antagonist; numărul de simboluri indică afinitatea şi potenţa (în cercetări experimentale pe animale de laborator)

Efectele activării receptorilor opioizi:
- μ : analgezie supraspinală şi spinală, creşterea eliberării prolactinei (μ-1), deprimarea centrului respirator (μ-2), scăderea motilităţii gastrointestinale (μ-2), alimentaţie, sedare, mioză, euforie, farmacodependenţă, imunodepresie (μ-3), hiperalgezie (μ-1, μ-2);
- k : analgezie supraspinală şi spinală, mioză, sedare, diureză, disforie, efecte psihotomimetice;
- δ : analgezie supraspinală şi spinală, comportament de învăţare de recompensă, hipotensiune, midriază, disforie, efecte psihotomimetice.

TABELUL I. 15

Efectele stimulării receptorilor opioizi
(după Rang H. P. şi colab., 1999, Goodman-Gilman, 2001; modificat)

Efect	*Receptor opioid*		
	μ	*Δ*	*κ*
Analgezie supraspinală	+++	+	+
Analgezie spinală	++	++	+
Analgezie periferică	++	-	++
Deprimare respiratorie	+++	+	-
Mioză	++	-	+
Reducerea motilităţii gastrointestinale	++	+	+
Euforie	+++	-	-
Disforie	-	+	+++
Sedare	++	-	++
Dependenţă fizică	+++	-	+

14.1.1.2. Neuropeptide endogene anti-opioide

Neuropeptidele anti-opioide sunt: dinorfina, nociceptin (N), colecistokinina (CCK), vasopresina, ocitocina.

Ele sunt eliberate ca reacţie la administrarea unui opioid exogen şi reglează efectul analgezic al acestuia.

Nociceptin (N) sinonim orphanin (OFQ) este un peptid endogen cu efect anti-opioid, pe calea receptorului N/OFQ (ORL_1) (Meunier şi colab., 1995, Reinscheid şi colab., 1995).

Colecistokinina (CCK), pe calea receptorilor cerebrali CCK-B, intervine cu rol modulator anti-opioid, în analgezia opioidă, iar pe calea receptorilor alimentari CCK-A, stimulează eliberarea de endomorfine.

Opioidele endogene şi exogene stimulează eliberarea de CCK, pe calea activării receptorilor delta-2.

14.1.2. Definiţie

Analgezicele morfinomimetice sunt medicamente ce suprimă durerea (percepere şi reacţie), acţionând atât la nivelul căilor nervoase ale sensibilităţii dureroase spino-talamice, cât şi asupra centrilor superiori de integrare a durerii situaţi în cortexul parietal zona somestezică.

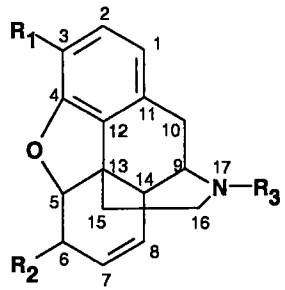
14.1.3. Clasificare

Morfinomimeticele au structuri chimice aparent diferite, dar ele pot să se orienteze spaţial pentru a forma "cicluri potenţiale" de tip morfinic, specifice steric pentru receptorii opioizi.

a) Clasificare, funcţie de provenienţă:
(aşezarea de la stânga la dreapta, în ordinea descrescătoare a potenţei relative, raportată la morfină):
- NATURALE (alcaloizii din opiu): **morfina (= M)**, codeina;
- SEMISINTETICE (derivaţi ai alcaloizilor din opiu): oximorfona, hidromorfona, **(M)**, oxicodona, hidrocodona, dihidrocodeina, codetilina;
- SINTETICE: sufentanil, remifentanil, alfentanil, fentanil, piritramida, levorfanol, metadona, dextromoramida, **(M)**, dextropropoxifen, petidina, tilidina, pentazocina, tramadol.

b) Clasificare, funcţie de eficacitatea şi potenţa analgezică, de tipul de acţiune agonist – antagonist şi de receptori:
AGONIŞTI TOTALI PUTERNICI (μ şi k): sufentanil, fentanil, piritramid, levorfanol, metadona, dextromoramida, hidromorfona, oximorfona, **M**;
AGONIŞTI TOTALI MEDII ŞI SLABI (μ şi k): hidrocodona, oxicodona, petidina, tilidina, dextropropoxifen, dihidrocodeina, codeina;
AGONIŞTI PARŢIALI (k) - ANTAGONIŞTI (μ): pentazocina, nalbufina, butorfanol, nalorfina;
AGONIŞTI PARŢIALI (μ) ANTAGONIŞTI (k): buprenorfina;
ANTAGONIŞTI μ şi k (ANTIDOŢI): naloxon, naltrexon, nalmefen;
MECANISM COMPLEX (opioid şi monoaminergic): ***tramadol.***

c) Clasificare, funcţie de structura chimică:
MORFINANI: morfină, hidromorfonă, oximorfonă; codeină, hidrocodonă, oxicodonă; levorfanol; butorfanol, nalbufină; buprenorfină; nalmefen, nalorfină, naloxon, naltrexon;
FENILPIPERIDINE: sufentanil, fentanil, alfentanil, remifentanil petidina;
FENILHEPTILAMINE (difenilpropilamine): piritramid, metadonă, dextromoramidă, dextropropoxifen;
BENZOMORFANI: pentazocină.

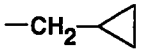
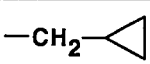


nucleul morfinanic

Denumirea	R_1	R_2	R_3	Alte deosebiri
Agonişti totali miu şi kappa				
Morfina	—OH	—OH	$-CH_3$	-
Hidromorfona	—OH	=O	$-CH_3$	(1)
Oximorfona	—OH	=O	$-CH_3$	(1), (2)
Codeina	$-OCH_3$	—OH	$-CH_3$	-
Dihidrocodeina	$-OCH_3$	—OH	$-CH_3$	(1)
Hidrocodona	$-OCH_3$	=O	$-CH_3$	(1)
Oxicodona	$-OCH_3$	=O	$-CH_3$	(1), (2)
Levorfanol	—OH	—H	$-CH_3$	(1), (3)
Agonişti miu şi antagonişti kappa				
Buprenorfina	—OH	$-OCH_3$	$-CH_2-$	(1), (4)
Agonişti kappa şi antagonişti miu				
Butorfanol	—OH	—H	$-CH_2-$	(1), (2), (3)
Nalbufina	—OH	—OH	$-CH_2-$	(1), (2)
Nalorfina	—OH	—OH	$-CH_2-CH=CH_2$	-

(1) Legătură simplă în loc de dublă C_7-C_8 (2) Grupare -OH la C_{14} (3) Fără oxigen între C_4 şi C_5
(4) Punte endoetenică între C_6 şi C_{14}; substituire la C_7 cu 1-hidroxi-1,2,2-trimetilpropil.

Fig. I.42. Agonişti totali şi parţiali ai receptorilor opioizi, cu nucleu morfinanic

Denumirea	R_1	R_2	R_3	Alte deosebiri
Antagonişti totali miu şi kappa (antidoturi)				
Naloxon	—OH	=O	$-CH_2-CH=CH_2$	(1), (2)
Naltrexon	—OH	=O		(1), (2)
Nalmefen	—OH	$=CH_2$		(1), (2)

(1) Legătură simplă în loc de dublă C_7-C_8 (2) Grupare -OH la C_{14}

Fig. I.43. Antagonişti totali ai receptorilor opioizi miu şi kappa, cu nucleu morfinanic

14.1.4. Farmacocinetică

Absorbţia pe căi injectabile este înaltă (s.c., i.m.) şi foarte înaltă spinal (epidural, intratecal). Absorbţia pe căile naturale (p.o., sublingual, transnazal şi transcutanat) este funcţie şi creşte corelat cu gradul de lipofilie al analgezicelor. De ex., morfina, fiind în categoria analgezicelor opioide cu lipofilia cea mai mică, se absoabe p.o. lent şi neregulat, astfel că raportul dozelor eficace p.o./s.c. este 60 mg/10 mg, potenţa relativă p.o./s.c. fiind subunitară (Po_r p.o./s.c. aprox. 0.166, adică aprox. 20%). În consecinţă, pentru morfină calea p.o. este rezervată preparatelor retard, adresate durerii cronice.

Calea sublinguală, datorită suprafeţei foarte reduse de absorbţie, impune două condiţii: lipofilie înaltă şi potenţă înaltă (doze active mici), condiţii realizate de ex. de: fentanil, metadonă, buprenorfină.

Primul pasaj este relativ înalt pentru majoritatea analgezicelor morfinomimetice. De aceea, dozele sunt mult mai ridicate în administrare p.o., comparativ cu calea parenterală.

Efectul primului pasaj hepatic este mai slab la unele analgezice morfinomimetice (codeină, oxicodonă, metadonă, levorfanol) şi în consecinţă potenţa relativă a căii p.o. faţă de calea parenterală este mai ridicată (aprox. 60%).

Biodisponibilitatea per os este redusă datorită efectului intens al primului pasaj hepatic. Efectul mare al primului pasaj hepatic este dependent de starea funcţiei enzimatice hepatice.

Atenţie! C.I. la copii sub 2 ani, datorită sistemelor enzimatice microzomale hepatice (SOMH şi glucuronoconjugaze) aflate în proces de maturare.

Biodisponibilitatea p.o. este mai mică şi este marcată de o variabilitate interindividuală largă (15-60%), datorită efectului primului pasaj hepatic ridicat (>70%), în cazul compuşilor cu radicali hidroxili liberi (tip morfină), deoarece aceşti radicali pot fi biotransformaţi rapid prin glucuronoconjugare de către glucuronoconjugazele microzomale hepatice.

Biodisponibilitatea p.o. este mai ridicată (50-60%) şi fără mari deviaţii interindividuale, datorită efectului primului pasaj hepatic mai scăzut, în cazul compuşilor conţinînd în poziţia 3 radicalul metoxi sau etoxi (hidroxilul eterificat), deoarece aceştia nu pot fi glucuronoconjugaţi decât după O-dezalchilare (de ex.: codeina, hidrocodona, oxicodona, codetilina).

Biodisponibilitatea p.o. este mai mare decât 60 % în cazul compuşilor biotransformaţi lent (de ex. metadona, 70-95%).

Biodisponibilitatea pe cale sublinguală este bună şi fără fluctuaţii mari interindividuale (40-50%), comparativ cu p.o., datorită evitării primului pasaj hepatic; de ex., la buprenorfină, biodisponibilitatea este 50% pe cale sublinguală, faţă de 15% p.o., de aceea buprenorfina este utilizată sublingual frecvent.

Biodisponibilitatea pe cale intrarectală este mai ridicată (50-70%) faţă de calea p.o., de asemenea datorită evitării posibile a primului pasaj hepatic.

Biodisponibilitatea pe cale transnazală, datorită vascularizaţiei foarte bogate, poate fi comparată cu cea pe cale parenterală, atât din puncul de vedere al nivelurilor plasmatice, cât şi al vitezei de realizare (ex. butorfanol).

Biotransformarea hepatică este funcţie de structură:

- Glucuronoconjugare rapidă a hidroxililor liberi din poziţiile 3 şi 6 (morfină, hidromorfonă, oximorfonă), cu timp de înjumătăţire scurt (T1/2=2-3 h);
- Glucuronoconjugare în etapa a 2-a, după ce în prima etapă are loc O-dezalchilarea compuşilor cu radicalul hidroxil din poziţia 3 metoxilat sau etoxilat (ex.: codeină, hidrocodonă, oxicodonă, codetilină), timpul de înjumătăţire fiind relativ scurt (T1/2=2-4 h);
- N-dezalchilare (ex.: petidina se biotransformă la metabolitul său *toxic* norpetidină, iar propoxifenul la metabolitul *activ* norpropoxifen).

Transportul în sânge sub formă legată de proteinele plasmatice, se face în procente mici şi medii (de ex.: 33% morfina, 60% petidina, 60-70% pentazocina). Excepţie face metadona, care se leagă în procent mare (90%).

Difuziunea şi distribuirea sunt în funcţie de gradul de lipofilie:

- Compuşii polari cu lipofilie mai scăzută (tip morfină) difuzează mai greu prin bariera hematoencefalică şi realizează concentraţii reduse în SNC ; în schimb, administraţi epidural în doze mici realizează o analgezie profundă, cu durată lungă (12-24 ore);
- Compuşii cu lipofilie ridicată (fentanil, metadonă, codeină etc.) difuzează uşor prin bariera hematoencefalică.

Difuziunea prin placentă este semnificativă, cu RA la făt, nou-născut şi sindrom de sevraj la nou-născuţii mamelor toxicomane.

Stocarea în ţesutul adipos este posibilă, în cazul compuşilor lipofili, la doze mari (ex. fentanil).

Epurarea este majoritar hepatică. Coeficientul de epurare hepatică este mare (E > 40 %). Clearance-ul hepatic înalt (Cl_H) este dependent de mărimea debitului sanguin hepatic (Q).

Eliminarea metaboliţilor glucuronoconjugaţi are loc urinar şi biliar.

T1/2 este mediu (2 -6 h), cu durată de acţiune analgezică medie (2 - 7 h).

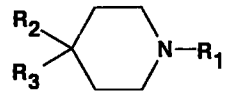
Variabilitate farmacocinetică mare, funcţie de:

- activitatea enzimatică hepatică (E), variabilă în diferite situaţii (insuficienţă hepatică, inducţie sau inhibiţie enzimatică, etc);
- debitul sanguin hepatic (Q), variabil în anumite stări patologice (insuficienţă cardiacă, hipo- sau hipertensiune arterială, etc).

Excepţie: *metadona*.

Metadona are:

- biodisponibilitate > 60 % (70 - 95 %);
- T1/2 lung (10 -40 h), cu durată lungă (6 -48 h) şi risc de acumulare, datorită procentului ridicat de legare de către proteinele plasmatice (90%) şi tisulare;
- variabilitate funcţie de nivelul proteinemiei.



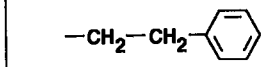
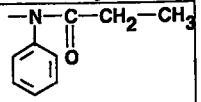
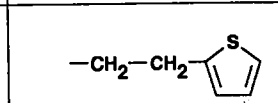
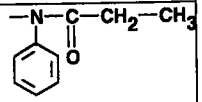
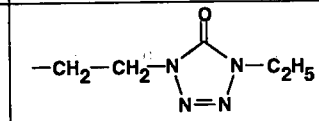
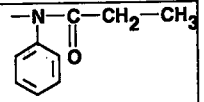
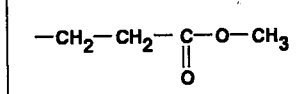
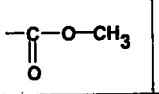
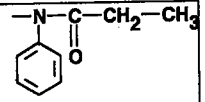
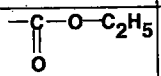
Denumirea	R_1	R_2	R_3
Fentanil		$-H$	
Sufentanil		$-CH_2OCH_3$	
Alfentanil		$-CH_2OCH_3$	
Remifentanil			
Petidina (Meperidina)	$-CH_3$		

Fig. I.44. Structurile chimice ale unor analgezice morfinomimetice fenilpiperidine

14.1.5. Farmacodinamie

14.1.5.1. Mecanismul acţiunii analgezice de tip morfinomimetic

Analgezicele morfinomimetice sunt *agonişti* ai receptorilor opioizi:
- *totali (μ şi k)*, cu eficacitate maximală (grupa de agonişti puternici, tip morfină) şi submaximală (grupa de agonişti medii şi slabi, tip petidină şi codeină);
- *parţiali,* în general cu eficacitate submaximală (grupa de agonişti k - antagonişti μ,,.tip pentazocină şi grupa de agonişti μ - antagonişti k, tip buprenorfina).

Agoniştii parţiali se comportă ca agonişti în absenţa morfinei şi ca antagonişti în asociere cu morfina. *Atenţie*! Pot antagoniza acţiunea analgezică a morfinei şi pot declanşa sindromul de abstinenţă la morfinomani.

Medicamentele antidot, utilizate în intoxicaţia acută cu opiacee, pentru combaterea depresiei respiratorii, sunt antagonişti μ. Antagoniştii μ pot fi:
- antagonişti totali μ şi k (naloxon, naltrexon), fără acţiune analgezică;
- antagonişti μ şi agonişti k (nalorfina), cu acţiune slabă analgezică.

Capacitatea de legare a receptorilor, variază funcţie de:
- concentraţia Na^+;
- concentraţia agoniştilor.

Concentraţia crescută de Na^+ induce capacitate crescută de legare a agoniştilor şi efect analgezic crescut;

Concentraţia scăzută de Na^+ induce capacitate scăzută de legare a agoniştilor şi efect analgezic scăzut;

Concentraţia scăzută de Na^+ induce capacitate crescută de legare a antagoniştilor şi efectul antidotului crescut.

14.1.5.2. Acţiunile farmacodinamice ale analgezicelor morfinomimetice

Analgezicele morfinomimetice pot prezinta următoarele categorii de acţiuni farmacodinamice, de intensitate variabilă, funcţie de substanţă.

Acţiunea analgezică:
- împiedicarea transmiterii impulsurilor nociceptive, pe căile spino-talamice şi talamocorticale;
- împiedicarea perceperii durerii, la nivel talamic şi cortical;
- creşterea pragurilor de percepere a durerii şi de reacţie la durere, cu înlăturarea reacţiilor psihice, vegetative şi somatice;
- eficacitate în durerea somatică şi viscerală.

SNC
- *acţiune analgezică;*
- inhibiţie, cu sedare şi somnolenţă; potenţează acţiunea analgezică; diminuă capacitatea de concentrare, munca intelectuală şi fizică;
- deprimarea centrului respirator bulbar (scăderea sensibilităţii centrului la CO_2), semnificativă pentru agoniştii miu (μ_2);
- *deprimarea centrului tusei, efect antitusiv util*;
- stimularea centrului vomei, din aria postrema.

Aparat respirator:
- deprimare respiratorie (prin deprimarea centrului respirator); la doze mici, frecvenţa; la doze mari, frecvenţa şi amplitudinea (agoniştii miu-2);
- bronhoconstricţie prin eliberare de histamină;
- acţiune antitusivă (prin deprimarea centrului tusei);

Aparat digestiv:
- greţuri, vărsături (prin stimularea centrului vomei);
- creşterea tonusului muşchilor netezi ai tubului digestiv şi scăderea peristaltismului;
- scăderea secreţiilor digestive;
- contracţia sfincterelor (piloric, anal);
- consecinţa este scăderea tranzitului intestinal şi constipaţie;
- *efect antidiareic*, util în terapia sindroamelor diareice;
- contracţia sfincterului Oddi, cu creşterea tensiunii în arborele biliar.

Aparat excretor renal:
- creşterea tonusului sfincterului, vezicii urinare, detrusorului şi ureterelor, cu tendinţă la retenţie urinară.

Aparat genital:
- creşterea tonusului uterului gravid, cu întârzierea relaxării şi reducerea frecvenţei contracţiilor.

Ochi:
- *mioză,* prin contracţia muşchilor circulari (mecanism colinergic şi opioidergic miu şi kappa).

Aparat cardiovascular:
- efecte reduse: tendinţă la hTA (agoniştii delta, tip morfină).

14.1.6. Farmacotoxicologie

14.1.6.1. Toxicomanie (= toleranţă dobândită, dependenţă psihică şi fizică)

Potenţial toxicomanogen ridicat, la agoniştii μ_1.

Căile implicate în toxicomanie:
- căile opioid-ergice (receptorii miu-1);
- căile dopaminergice ale plăcerii: opioizii.

Farmacodependenţa psihică este consecinţa activării căilor dopaminergice mezolimbice.

Toleranţă dobândită (mecanism de *reglare "down"*), instalată pentru unele dintre efecte (analgezie, deprimare respiratorie, emeză, vagotonie), dar nu şi pentru altele (constipaţie, mioză).

Farmacodependenţă psihică şi fizică cu sindrom de abstinenţă este dezvoltată de agoniştii miu.

Dependenţă fizică limitată dezvoltă agoniştii kappa (tip pentazocină).

Sindromul de abstinenţă (sevraj)

Mecanismul: consecinţă a unei heteroreglări "up", cu sensibilizarea şi externalizarea unui număr ridicat de receptori adrenergici şi P-ergici, în sinapsele activatoare modulate de heterosinapele opioid - adrenergice şi opioid - P-ergice unde acţionează morfinomimeticul.

Efectele majoritare sunt de tip adrenergic (midriază, tahicardie, HTA, transpiraţie masivă, frisoane cu piloerecţie, agitaţie) şi P-ergic (mialgii puternice, crampe abdominale).

Sindromul de sevraj poate să apară la nou-născut şi sugar, în cazul mamelor toxicomane.

Tratamentul toxicomaniei (intoxicaţie cronică): în spitale de psihiatrie, prin reducerea treptată a dozei şi înlocuirea cu morfinomimetice cu potenţial toxicomanogen mai redus (metadonă, petidină, propoxifen); apoi prin reducerea treptată a substituentului. Mai pot fi utilizate analgezice agonişti alfa-2 presinaptici (clonidina).

14.1.6.2. Hiperalgezie şi alodinie

Hiperalgezia şi alodinia sunt induse pe durata tratamentului cu analgezice morfinomimetice (mai intens cu morfinomimetice forte, ca fentanil) şi se manifestă la întreruperea tratamentului (în sindromul de sevraj), dar posibil şi în timpul tratamentului (de ex. perfuzie), prin scăderea pragului nociceptiv (hipersensibilitate).

14.1.6.3. Mecanismele toleranţei şi hiperalgeziei

Toleranţa, dependenţa fizică şi hiperalgezia sunt strâns corelate din punctul de vedere al mecanismelor implicate, în care intervin şi alte neurotransmisii ce interacţionează cu transmisia opioidergică, în principal transmisia glutamatergică, pe calea receptorilor NMDA şi sistemul oxidului de azot (NO), producţia de NO fiind indusă probabil prin activarea receptorilor NMDA.

Sistemul glutamat/NMDA-NO este implicat atât în toleranţa la analgezia opioidă, cât şi în durerea cronică.

Mecanismele neuronale incriminate în dezvoltarea toleranţei analgezice şi hiperalgeziei induse de agoniştii opioizi forte (fentanil, remifentanil, morfină) se derulează astfel:
- → activarea receptorilor miu bulbari;
- → stimularea neuronilor ON din bulbul ventro-medial (RVM);
- → creşterea la nivel spinal a concentraţiei de dinorfină A (cu activitate pro-nociceptivă, nemediată de receptorii opioizi);
- → creşterea concentraţiei de neuromediator excitator glutamat, cu activarea receptorului NMDA (deschiderea canalelor de Ca^{2+} şi influxul de Ca^{2+} în neuroni);

- → activarea proteinkinazei C (PK C), izoforma PK Cγ , care antrenează:
  - fosforilarea receptorilor opioizi μ medulari şi scăderea reactivităţii lor la opioidele exogene (= toleranţa);
  - activarea nitric oxid sintetazei, izoforma 1 ($nNOS_1$), predominant supra-spinală, cu creşterea concentraţiei de NO, precum şi cu generarea de superoxid (în mitocondrii), formându-se peroxinitrat ($ONOO^-$), care declanşează cascada reacţiilor neuronale apoptotice, cu apariţia de "neuroni întunecaţi" în cornul medular dorsal.

Sistemul colecistokinină intervine de asemenea în dezvoltarea toleranţei la analgezicele morfinomimetice, pe calea receptorilor cerebrali CCK-B.

Metabolitul morfinei M6G (10% din morfina administrată) contribuie în dezvoltarea toleranţei la morfină şi în hiperalgezia la morfină, deoarece este analgezic şi induce analgezie de câteva sute de ori mai intensă, comparativ cu morfina.

14.1.6.4. Prevenirea toleranţei

Metode farmacoterapeutice, pentru prevenirea dezvoltării toleranţei, pot fi:
- Utilizarea preferenţială de:
  - agonişti miu moderaţi şi slabi (dextropropoxifen, tramadol) sau agonişti parţiali (buprenorfina);
  - agonişti miu forte sau moderaţi, care sunt şi antagonişti NMDA (metadona, petidina, dextropropoxifen).
- Asocierea cu:
  - antagonişti NMDA (ketamina, amantadina, dextrometorfan);
  - antagonişti CCK-B (proglumid);
  - blocanţi ai canalelor de Ca^{2+} (nifedipina, etc.).

14.1.6.5. Efecte secundare

- *deprimarea respiraţiei* (deprimarea centrului respirator bulbar, prin agonişti miu-2), mai intensă pe cale inj.; la gravide, înainte de expulzie, întârzie apariţia respiraţiei la noul-născut;
- greţuri, vărsături (stimularea centrului vomei);
- constipaţie; retenţie urinară, oligurie;
- hTA, bradicardie;
- efecte de psihostimulare, până la delir şi convulsii;
- imunodepresie (miu-3).

14.1.6.6. Reacţii alergice (prurit, urticarie)

Sunt consecinţa eliberării de histamină (morfina şi analogii structurali, precum codeina, buprenorfina, butorfanol).

14.1.6.7. Supradozarea şi intoxicaţia acută

Frecvent la toxicomani. Simptome:
- mioză accentuată (excepţie petidina şi în hipoxie accentuată);
- *respiraţie Cheyne - Stokes,* până la apnee; cianoză;
- hTA, până la şoc;
- retenţie urinară;
- comă;
- exitus, prin paralizia centrului respirator.

Antidot

Antagoniştii miu (nalorfină, naloxon, naltrexon) combat deprimarea respiratorie.

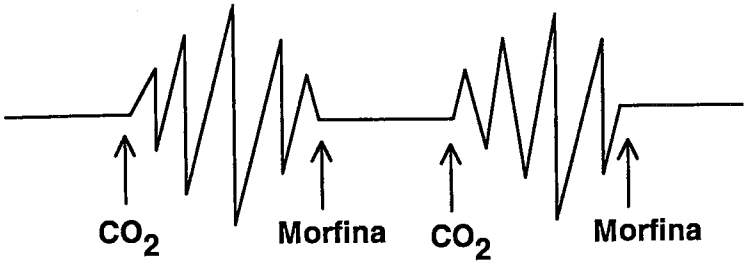


Fig. I.45. Respiraţie Cheyne-Stokes

14.1.7. Farmacoterapie şi farmacografie

Tabelul I. 16

Comparaţie între morfină şi alte analgezice morfinomimetice privind posologia: dozele echianalgezice cu 10 mg morfină administrată im sau sc (datele după Lippincott's Nursing Drug Guide, 1996, Goodman&Gilman's, 2001, Stroescu V., 2001)

Analgezicul	*Cale de administrare*	*Doza* (mg)*	*T ½ (ore)*	*Durata (ore)*
Buprenorfină	im sublingual	0,4 0,8	2-5	4-6
Butorfanol	im	2	2,5-3,5	3-4
Codeină	im po	75-120 (60*) 150-200	2-4	4-6
Fentanil	im	0,1	3-4	1-2
Hidrocodonă (dihidrocodeinona)	po	30 (5-10*)	4	4-8
Hidromorfonă	im, sc po	1,5 7,5	2-3	3-4
Levorfanol	im, sc po	2 4	12-16	6-8
Metadonă	im po	10 20	15-40	6-8
Morfină	im, sc po	10 60	1,5-3	3-6
Nalbufină	im	10	2-5	3-6
Oxicodonă	po	30 (5-10*)	-	4-6
Oximorfonă	im, sc intrarectal	1 5	2-3	3-4
Pentazocină	im, sc po	30-60 150-180	2-5	4-6
Petidina (Meperidină)	im, sc po (nerecomandată)	75-100 300	3-4	2-4
Propoxifen	po	130 (65*)	6-12	4-6
Sufentanil	im	0,02	1,5-3,5	2,5
Tramadol	im po	100 (50*) 100	6	6

* doze pentru dureri moderate, care nu sunt strict echianalgezice cu 10 mg de morfină sc.

Indicaţii:

- durere acută foarte intensă (postoperator, traumatisme, infarct miocardic), inj.;
- durere cronică intensă (neoplasm), per os, i.r. sau inj.;
- obstetrică, i.v.;
- chirurgie, epidural.

Căi de administrare: p.o., s.l., i.r., i.m., s.c., i.v., spinal (epidural, intratecal), transepidermic, intranazal.

Calea spinală prezintă riscuri mari şi necesită costuri ridicate. De aceea, ea are utilizare limitată la:

- durere neuropată severă (în asociere cu un anestezic local);
- durere canceroasă intensă, ce necesită doze mari.

Forme farmaceutice moderne:

- tip „oralet" pentru absorbţie sublinguală; de ex. cu fentanil citrat: OTFC;
- tip sistem transdermic cu cedare controlată (conţinând adezivi sensibili la presiune); de ex. cu fentanil;
- forme pentru calea intranazală, cu absorbţie sistemică; de ex. cu butorfanol;
- dispozitiv cu pompe computerizate pentru autoadministrare pe cale s.c. (bolus sau infuzie continuă), după *metoda analgeziei controlate de către pacient (PCA);* posologia (doza, intervalul dintre doze şi numărul maxim de doze) este prescrisă de către medicul curant, pentru a preveni supradozarea; dezavantajul: predispoziţia la infecţii la locul injectării.

Reguli privind farmacografia cu analgezice morfinomimetice

(după Mungiu O.C., 2002, adaptat, cu permisiune)

- Dozele iniţiale sunt doze eficace minime. Dozele iniţiale sunt crescute, în funcţie de sensibilitatea şi reacţia la durere a pacientului, evidenţiate prin semnele clinice ale persistenţei durerii (facies suferind, agitaţie, tahicardie, tahipnee, insomnie).
- Se ia în consideraţie variabilitatea interindividuală mare a reacţiei la durere. Se are în vedere tipul psihoneuroendocrin adrenergic „A", care manifestă o reacţie exagerată la durere, necesitând doze eficace mai mari comparativ cu DE_{50} populaţionale, precum şi tipul opioid "O", care se situează la extrema opusă. (Cristea A. N., 1993)
- În administrare îndelungată se preferă calea i.m., evitându-se calea s.c., deoarece injectate pe cale s.c., analgezicele morfinomimetice provoacă reacţii locale (edem, necroză).
- Se monitorizează funcţia respiratorie. Scăderea frecvenţei respiratorii sub 12/minut, însoţită de reducerea amplitudinii până la respiraţie superficială, sunt semne clinice de intoxicaţie acută şi impun sistarea tratamentului.

Atenţie sporită se acordă pacienţilor vârstnici (cu funcţia hepatică redusă) şi cu boli respiratorii cronice (astm bronşic, BPOC).

Alcoolul este CI deoarece potenţează deprimarea respiratorie.

Deprimarea respiratorie este foarte redusă la: tramadol, codeină şi oxicodonă.

- Durata supravegherii funcţiei respiratorii este de minimum 24h, deoarece în unele situaţii, deprimarea respiratorie poate să se instaleze tardiv. Exemple:
  - morfina injectată spinal (intratecal, epidural);
  - fentanil sau sufentanil, administrate în anesteziologie, pot induce deprimare respiratorie după terminarea efectului analgezic, necesitând ventilaţie asistată;
  - metadona, având T1/2 lung, provoacă o deprimare respiratorie intensă şi de lungă durată, necesitând, în cazul intoxicaţiei acute, administrare de naloxon ca antidot;
- Instalarea atelectaziei postoperator este favorizată de tratamentul cu analgezice morfinomimetice (în special morfină, hidromorfonă, levorfanol, petidină), ca urmare a abolirii reflexului de tuse la dozele analgezice. În scopul prevenirii atelectaziei,

pacienţii sunt atenţionaţi să exerseze respiraţii ample, să tuşească (dacă tusea nu este contraindicată) pentru eliminarea secreţiilor acumulate, să schimbe poziţia periodic.

- hTA ortostatică (cu ameţeală şi cefalee) şi greaţa apar mai ales în ortostatism, apariţia fiind favorizată de trecerea bruscă din clino- în ortostatism.
- Se monitorizează periodic: diureza (opioizii produc retenţie urinară) şi eventuala apariţie a globului vezical (prin palparea abdomenului inferior). Atenţie majoră la administrare de morfină, hidromorfonă, sufentanil, levorfanol, tramadol.
- Constipaţia poate fi prevenită printr-o alimentaţie bogată în fibre şi lichide.
- Sunt CI activităţile ce impun o atenţie sporită (conducerea maşinii, avionului etc.), deoarece analgezicele morfinomimetice au efect sedativ.
- La copii, farmacoterapia cu analgezice morfinomimetice trebuie instituită cu prudenţă sporită. Este CI la copii sub 2 ani, datorită particularităţilor fiziologice ce permit realizarea de concentraţii periculoase în SNC, comparativ cu copiii peste 2 ani şi cu adultul, şi anume:
  - sistemele enzimatice microzomale hepatice incomplet maturate; se dezvoltă mai întâi oxidazele şi apoi glucuronoconjugazele;
  - bariera hematoencefalică incomplet dezvoltată.

La nevoie, exclusiv în spital, se poate administra analgezic morfinomimetic la copilul sub 2 ani, respectând metoda "paşilor mici": doze foarte mici, repetate sub supravegherea atentă a eficacităţii, siguranţei şi cu monitorizarea strictă a funcţiilor vitale.

14.1.8. Interacţiuni

Deprimarea respiratorie este potenţată de curarizante şi deprimante SNC.

14.2. AGONIŞTI TOTALI (μ şi k) FORTE

Tip: Morfină.

MORFINA

Fcin.:

Absorbţia

- Absorbţia p.o. este redusă, lentă şi variabilă, datorită structurii chimice polare cu lipofilie scăzută.
- Bd p.o. se află la limita minimă acceptabilă (aprox. 25%), datorită coeficientului de absorbţie mic şi efectului înalt al primului pasaj hepatic.
- Bd p.o. şi respectiv concentraţia plasmatică prezintă o mare variabilitate interindividuală (16 - 364 ng / ml) (Newmann P. B., 1982), datorită variabilităţii activităţii glucurono-conjugazelor hepatice, ce intervin rapid în biotransformarea morfinei, la nivelul grupărilor hidroxil (poz. 3 şi 6).
- Bd intrarectală este mai mare (50-70%), datorită absenţei primului pasaj hepatic la absorbţia din rectul inferior şi mijlociu.
- Asorbţia şi respectiv biodisponibilitatea, pe căile sublinguală şi cutanată sunt reduse, ca o consecinţă a lipofiliei scăzute a moleculei de morfină.
- Absorbţia şi biodisponibilitatea pe cale injectabilă, s.c. şi i.m., sunt bune.

Biotransformarea

- Este rapidă, la nivel microzomal hepatic, prin glucuronoconjugare la radicalii hidroxil liberi din poziţiile 3 şi 6 , conducând la metaboliţii:
  - 3-glucuronid-morfina (3GM), inactiv, metabolit principal;
  - 6-glucuronid-morfina (6GM), mai activ, cu T1/2 ceva mai mare şi difuziune mai lentă prin bariera hematoencefalică;

La nou-născut, sistemul enzimatic al glucuronoconjugazelor este nedezvoltat şi se instalează efecte de supradozare (inclusiv deprimare respiratorie).

Difuziunea

- Difuziunea prin bariera hematoencefalică are loc într-un procent mai mic, corelat cu gradul de lipofilie mai scăzut, comparativ cu celelalte opiode.
- Difuzează rapid şi suficient prin placentă şi nu este recomandată ca analgezic în travaliu, deoarece poate realiza concentraţia ce poate induce deprimare respiratorie intensă la nou-născut
- Difuzează în laptele matern, putând să provoace deprimare respiratorie la sugar.
- Mofina poate induce farmacodependenţă cu sindrom de sevraj la nou-născut şi sugar la oprirea alăptatului, în cazul mamelor toxicomane.

Eliminarea

- Metaboliţii glucuronoconjugaţi se elimină prin urină preponderent şi prin bilă. Morfina eliberată din glucuronoconjugaţi, în intestin, se reabsoarbe şi participă la circuitul enterohepatic.
- Morfina netransformată, ca alcaloid cu pK>7 la ambele grupări ionizabile (7,87; 9,85) , se poate elimina prin mucoasa gastrică, concentrându-se în stomac la pH acid < 7 (2-4), cu posibilitatea unei reabsorbţii intestinale şi repetării circuitului enterogastric. Această eliminare gastrică poate fi utilizată în intoxicaţia cu morfină, scurcircuitând *circuitul enterogastric*, prin spălături şi aspiraţii gastrice.

Timpul de înjumătăţire este scurt (T1/2 = 2-3 h), datorită glucuronoconjugării rapide la hidroxilii liberi din poziţiile 3 şi 6. *Durata corespunzătoare este scurtă spre medie (4-6 h).*

Fdin.:

Acţiunea analgezică a morfinei are eficacitate maximă. Latenţa: p.o., 30 min.; s.c., 10-15 min. durata: p.o., 5-7 h; s.c., 4-6 h.

Morfina este *eliberatoare de histamină,* cu efecte:

- bronhoconstricţie gravă la astmatici;
- hTA;
- reacţii alergice cutanate (erupţii cutanate, prurit).

Inhibă colinesteraza, cu creşterea tonusului vagal şi efecte parasimpatice.

Scade metabolismul bazal (până la 10 %) şi consumul celular de oxigen.

Potenţa relativă a acţiunilor centrale este în ordine descrescătoare, următoarea:

deprimarea centrului tusei, deprimarea centrului respirator (la doze sub 5 mg) acţiunea analgezică (la doza medie de 10 mg s.c.).

Morfina are afinitate pentru receptorii miu -3 situaţi în număr mare pe imunocite şi pe calea acestor receptori, crescând Ca^{2+} intracelular endotelial activează nNOS, cu producţie de NO, care inhibă adeziunea macrofagelor la endotelii şi ca urmare diapedeza şi migrarea la locul infecţiei şi inflamaţiei, suprimând astfel răspunsul imun *(efect imunosupresiv).*

Ftox.:

Deprimarea centrului respirator este intensă.

Încetinirea tranzitului intestinal este intensă.

Dozele letale, la neobişnuiţi: DL > 60 mg. s.c.; DL > 120 mg. per os.

La toxicomani DL variază în limite largi, în funcţie de gradul de obişnuinţă: 250 mg. - 50 g.

Toleranţa se instalează la: analgezie, deprimare respiratorie, emeză, vagotonie;

nu se instalează pentru: mioză, constipaţie.

Precauţie: trecerea din clino- în ortostatism trebuie făcută lent (pentru a preveni hTA ortostatică, cu ameţeli, cefalee şi lipotimie).

Fter.:

Indicaţii:

- dureri acute foarte mari (postoperator, fracturi, arsuri, infarct de miocard acut, edem pulmonar acut); tratament scurt;

- în colici rebele biliare şi renoureterale, numai în asociere cu antispastic PS-litic, de tip atropină (pentru antagonizarea hipertoniei);
- dureri cronice mari (neoplasm);
- mică chirurgie, în obstetrică,etc.
- preanestezie.

Fgraf.:

Căile de electie pentru morfină sunt:
- injectabilă (s.c., i.m.), pentru durerea acută;
- p.o., *preparate retard,* pentru durerea cronică.

Posologie (morfina sulfat):
- *Adult,*
  - p.o., 10-30 mg, la 4 ore; forme retard la 8-12 ore;
  - i.r., 10-20 mg, la 4 ore
  - s.l., 5 mg, la 4 ore;
  - s.c., i.m., 5-20 mg, la 4 ore;
  - i.v., diluat, lent (în 4-5 min.), 2,5-15 mg, la 4 ore; i.v. (sistem PCA), 0,5-3 mg, la 5-20 min.; perfuzie i.v., 1-10 mg/oră;
  - epidural, 5-10 mg/zi.
- *Copii (>2 ani),* 0,1-0,2 mg/kg, la 4 ore.

Doze maxime la adult (FR X): DM/1 = 20 mg; DM/24h = 60mg.

Dozele echiactive s.c. / per os sunt 10 mg / 60 mg.

Monitorizare: *funcţia respiratorie*, înainte de administrare (CI administrarea, la o frecvenţă respiratorie < *12/min.*) şi după administrare (timpul depresiei respiratorii maxime este funcţie de calea de administrare şi anume 7 min./i.v., 30 min./i.m., 90 min./s.c.).

Forme farmaceutice:

Morfină sulfat, fiole de 1 ml sol. 2 %.

Preparate oficinale: pulbere, extract, t-ră şi sirop de opiu; pulbere de opiu compusă (Dover).

Fepid.:

CI:
- *copii sub 2 ani*; sugari;
- hipertensiune intracraniană,; stări convulsive;
- astm; abdomen acut (maschează evoluţia prin analgezie şi hipertonie);
- hipertrofie de prostată (retenţie de urină);
- insuficienţă hepatică.

Incompatibilităţi în soluţie:

Soluţia inj. nu se introduce în sol. perfuzabile.

Influenţarea testelor de laborator:
- scade metabolismul bazal; creşte PCO_2;
- influenţează testele hepatice (prin spasmul sfincterului Oddi).

HIDROMORFONA

Fdin.: Profil farmacologic similar morfinei; analgezic de aprox. *5 ori mai potent,* comparativ cu morfina. Latenţa 30 min.; Durata scurtă (2-3 ore).

Fter. şi Fgraf.:

Posologie la adult: p.o., 7,5mg/l; s.c., 1-4 mg/l.

FENTANIL

Fcin.:
- absorbţie p.o. foarte bună (datorită lipofiliei înalte), cu o Bd mai mare (aprox. 60%), comparativ cu morfina (aprox. 25%);

- difuziune rapidă prin bariera hematoencefalică (datorită lipofiliei înalte) şi distribuire în creier, superioară morfinei, cu inducere rapidă a stării euforice;
- timpul de înjumătăţire scurt *(T1/2 = 1-2h).*

Fdin. şi Ftox.:
- analgezic, agonist total cu eficacitate forte, *mai potent* ca morfina (de *80-100 ori*);
- *deprimant respirator mai slab şi de mai scurtă durată.*

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţii:
- dureri cronice severe (sl, p.o.,transdermic) ;
- preanestezie (i.m);
- *neuroleptanalgezie* (asociat cu droperidol, ca neuroleptic), în mici intervenţii chirurgicale, (i.v);

Forme moderne:
- Preparate sublinguale de tip *"oralet"* (Stanley T. H., 1992) conţinând fentanil citrat, denumite ***OTFC*** (oral transmucos fentanyl citrat) prezintă următoarele avantaje:
  - biodisponibilitatea preparatelor OTFC este mai mare (52%), faţă de fentanil în forme orale. (32%);
  - latenţa scurtă (5-15 min.), comparativ cu p.o. (30-60 min.);
  - concentraţii plasmatice superioare (de 2 ori mai mari), atinse mai rapid (cu aprox. 86 min.);
  - profil farmacocinetic, comparabil cu injectarea i.m. sau i.v. ;
  - eficienţă ridicată în preanestezie, cu RA minime;
- Preparate transdermice de tip dispozitiv cu eliberare controlată (Roy, 1996; cit. Mungiu O.C., 2002).

Posologie la adult:
- sl., câte 0,4 mg, până la sedare;
- i.m., i.v. diluat, 0,05-0,1 mg (pre- sau postoperator, la 1-2 ore); i.v. (sistem PCA), 0,02-0,1 mg, la 3-10 min.;
- i.v., în neuroleptanalgezie, 0,005 mg/kg (asociat cu droperidol);
- transdermic, iniţial 1patch a 0,025 mg/oră, repetat la 3 ore; doza trebuie readaptată periodic.

Monitorizare:
- *funcţia respiratorie* (risc înalt de deprimare respiratorie, posibil cu durată mai lungă faţă de cea a analgeziei (datorită potenţei mai mari a acţiunii deprimante a centrului respirator);
- *funcţia muşchilor striaţi* (deficit în mişcările membrelor, gâtului, pleoapelor; hipertonie, rigidizare).

Tratamentul de urgenţă al unei supradozări: oxigen, ventilaţie artificială, antidot de tip naloxon.

CI: *copil sub 2 ani.*

PIRITRAMIDA

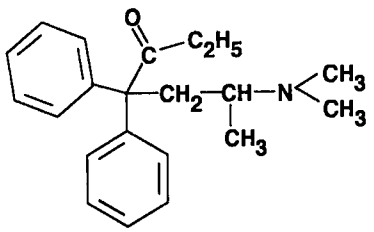
Fdin.: Analgezic *mai potent* ca morfina. Latenţa mai scurtă; Durata medie (cca 6 ore).

Ftox:

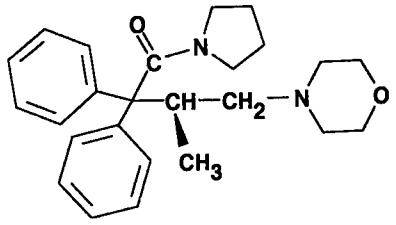
Avantaje! toxicomanogen slab; deprimant respirator slab (mai evident la inj. i.v.); greaţă şi vomă, cu frecvenţă mai redusă, faţă de morfină; *nu* este constipant.

Fter. şi Fgraf.: *Posologie la adult: i.m., 15 mg.*

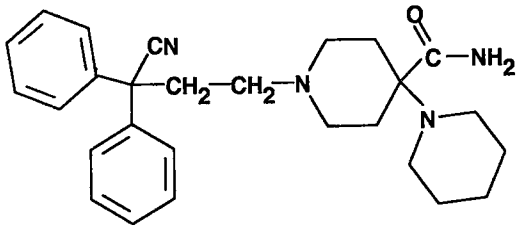
difenilpropilamine



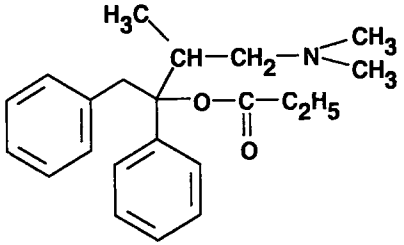
Metadona



Dextromoramida

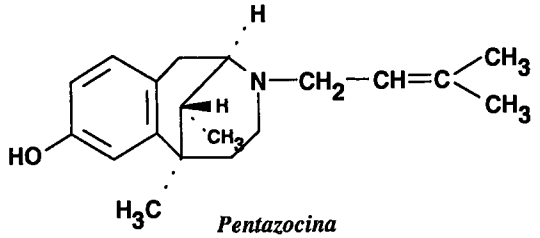


Piritramid



Dextropropoxifen

benzomorfani



Pentazocina

Fig. I.46. Structurile chimice ale unor analgezice morfinomimetice: difenilpropilamine (metadona, dextromoramida, piritramid, dextropropoxifen) şi benzomorfani (pentazocina)

METADONA

Fcin.:
- absorbţie p.o. uşoară (lipofilie mare); Bd bună (70-95%);
- biotransformare hepatică prin N-demetilare, la metaboliţi inactivi;
- legare de proteinele plasmatice în procent înalt (90%);
- legare de proteinele tisulare, cu posibilă acumulare în ţesuturi la administrare repetată şi eliberare lentă, cu mare variabilitate interindividuală;
- eliminare renală;

Timp de înjumătăţire lung (T1/2 =10-40 h), datorită procentului mare de legare de proteinele plasmatice (90%) şi tisulare. *Durată relativ lungă, cu variabilitate mare* (4-48 h) şi cu tendinţă la *cumulare*;

Fdin.: analgezic cu eficacitate maximă şi potenţă, *relativ similare cu morfina*, dar durată mai mare.

Latenţa cca 45 min.; Durata relativ lungă (6-8 ore), cu largă variabilitate.

Ftox.: *Avantaj! euforizant şi toxicomanogen mai slab,* comparativ cu morfina.

Atenţie!

Sindromul de sevraj este mai temperat, dar cu debut mai lent, manifestându-se *după 36-72 de ore* şi cu durată mai lungă extinsă la cca 2 săptămâni (datorită T1/2 lung, cu tendinţă la cumulare);

- În tratamentul intoxicaţiei acute cu metadonă, *naloxonul trebuie repetat la 8 ore,* deoarece acesta are durată scurtă (1-3 h), iar metadona are durată lungă (4-48 h), riscul de reapariţie a deprimării respiratorii fiind mare.

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţii:
- dureri intense;
- *tratamentul toxicomaniei la morfină şi derivaţii săi.*

Posologie la adult:
- Ca analgezic, p.o., 5-20 mg, la 6-8 ore; s.c., i.m., 2,5-10 mg, la 4-6 ore; i.v. (în sistem PCA), 0,5-3 mg, la 10-20 min.;
- Tratamentul adicţiei la morfinomimetice, p.o., 15-40 mg/zi, crescând la 20-120 mg/zi, pe măsura reducerii dozelor de drog.

Atenţie! Administrare p.o., după masă sau cu lapte (deoarece este iritant gastric), iar în tratament injectabil de lungă durată, se alege calea i.m., *(calea s.c.* provoacă mai puternică *iritaţie şi durere).*

14.3. AGONIŞTI TOTALI (μ şi k) MODERAŢI ŞI SLABI

PETIDINA (MEPERIDINA)

Fcin.:
- Absorbţie p.o. bună, faţă de morfină;
- Bd p.o. mai mare (aprox. 50%), comparativ cu morfina (aprox. 25%);
- Biotransformare hepatică prin:
  - N-demetilare, la *norpetidină, metabolit toxic;*
  - hidroliză la acizii meperidinic şi normeperidinic;
- Eliminare urinară;
- Timp de înjumătăţire scurt *(T1/2 = 2-4 h).*

Atenţie! metabolitul toxic (nor-petidină), are T1/2 lung (15-20 h) cu posibilă cumulare la doze repetate de petidină şi poate induce *tulburări SNC* (disforie, iritabilitate, tremor, mioclonii, convulsii).

Fdin.:
- Analgezic cu *eficacitate şi potenţă mai reduse,* comparativ cu morfina (potenţa de cca *7-10 ori mai mică*). Latenţa 10-15 min.; Durata scurtă (2-4 ore).
- *Parasimpatolitic de tip atropină,* cu *midriază* (deosebire de celelalte analgezice morfinomimetice, care produc mioză);
- Efect *excitant SNC,* intens în insuficienţă renală (datorat metabolitului toxic norpetidina.)

Acţiunea de tip PSlitic, asociată acţiunii analgezice de tip morfinomimetic, poate reprezenta un *avantaj, deoarece* contracarează unele efecte secundare de tip morfinomimetic şi anume: spasmul sfincterului Oddi, creşterea presiunii intrabiliare, retenţia urinară, datorate creşterii tonusului muşchilor netezi cavitari şi contracturii sfincterelor, inclusiv a sfincterului Oddi. Constipaţia poate să apară, dar numai la administrare cronică.

Ftox.: *Avantaj! euforizant şi toxicomanogen mai slab,* comparativ cu morfina.

CI: *asocierea cu IMAO* (asocierea poate provoca *encefalopatie gravă, hipertermie şi convulsii, cu sfârşit letal).*

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţii: dureri moderate, dureri postoperatorii; analgezie în obstetrică; preanestezie.

Posologie:
- *Adult,* p.o., s.c., i.m., 50-150 mg la 3-4 ore; i.v., 50-100 mg; i.v., (în sistem PCA), 5-30 mg la 5-15 min.; perfuzie i.v., 15-35 mg/oră;
- *Copii, 1-2 mg/kg, la 3-4 ore.*

Precauţii privind modul de utilizare:
- în tratament injectabil de lungă durată, se alege calea i.m., *(calea s.c. provoacă iritaţie şi durere);*
- p.o., formele lichide (sirop etc) se administrează diluate într-un pahar cu apă (nediluate pot provoca *anestezia mucoasei bucale*); parenteral, poate să aboleasă reflexul cornean (ca urmare a instalării *anesteziei corneei*);
- i.v., în diluţie şi administrare lentă (se instalează *rapid,* pe lângă depresia respiratorie, hTA şi *colaps*).

DEXTROPROPOXIFEN

Fcin.:
- biotransformare pe mai multe căi; unii dintre metaboliţi sunt activi; metabolitul norpropoxifen, apărut prin N-demetilare, are T1/2 mai lung (24-30 h), faţă de dextropropoxifen;
- eliminare urinară, sub formă de metaboliţi;
- timp de înjumătăţire relativ mediu (T1/2 = 4-12 h)

Fdin.: analgezic morfinomimetic slab; *nu este antitusiv.*

Ftox.: *Avantaj! toxicomanogen şi deprimant respirator slab.*

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţii:
- dureri uşoare sau moderate, *asociat cu analgezice nonopioide (acid acetilsalicilic, paracetamol);.*
- *tratamentul toxicomaniei şi sindromului de abstinenţă la morfinomimetice*

Posologie, la adult: p.o., 50-100 mg x 2-3 ori/zi.

DIHIDROCODEINA

Fdin. şi Ftox.:
- analgezic opioid slab şi antitusiv moderat;
- euforizant şi toxicomanogen slab.

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţii: dureri moderate; *tuse.*

Posologie:
- *Ca analgezic, la adult,* p.o., 30 mg la 4-6 ore, formele retard la 12 ore; s.c., i.m., maxim 50 mg; *la copii,* p.o., 1 mg/kg la 4-6 ore;
- *Ca antitusiv,p.o., la adult,* 10 mg la 4-6 ore; *la copii* (peste de 4 ani), 0,2 mg/kg la 4-6 ore.

TABELUL I. 17

Dozele echianalgezice ale unor morfinomimetice slabe sau medii, comparativ cu AAS 650 mg p.o. (după Stroescu V, 2001, modificat)

Opioidul	*Influenţarea receptorilor specifici*	*Doza echianalgezică cu 650 mg AAS (p.o.) (mg)*
Codeină	agonist	32-65
Dextropropoxifen	agonist	65-130
Oxicodonă	agonist	2,5
Pentazocină	agonist parţial	30
Petidină	agonist	50

CODEINA

Str. chim.: morfină metoxilată la gruparea hidroxil din poziţia 3.

Fcin.:
- Absorbţie p.o. bună (datorită lipofiliei crescute, faţă de morfină);
- Biotransformare la nivel microzomal hepatic, în două etape:
  - demetilarea grupării metoxil din poziţia 3, la *morfină,* metabolitul activ al codeinei;
  - glucuronoconjugarea radicalului hidroxil din poziţia 3, eliberat în prima etapă;
- Timp de înjumătăţire scurt *(T1/2 = 2-4 h).*

Fdin.: analgezic opiod slab (p.o., de cca 12 ori mai puţin potent, faţă de morfină); antitusiv moderat (de cca 3 ori mai puţin potent, comparativ cu morfina).

Ftox.:

Avantaje!
- N*u intră în categoria analgezicelor opioide stupefiante, deoarece.* potenţialul toxicomanogen este slab şi riscul de abuz neglijabil (poate dezvolta farmacodependenţă după administrare prelungită de doze mari);
- Deprimare respiratorie redusă, la doze mari (este inhibitor al centrului respirator bulbar, de cca 3 ori mai slab ca morfina); efect constipant, numai la doze mari.

Atenţie! Poate induce *convulsii la copil.*

CI: patologie pulmonară (astm bronşic, BPOC, insuficienţă respiratorie gravă), *copil sub 5 ani,* sarcină, antecedente de toxicomanie, activităţi ce necesită atenţie crescută (ex. conducere maşină, avion)); consum de alcool (se potenţează efectele deprimante SNC)

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţii:
- dureri moderate sau moderate persistente şi crescânde, în asociere cu analgezice nonopioide;
- tuse uscată (neproductivă) iritativă.

Posologie:
- *Ca analgezic,la adult,* p.o., 15-60 mg la 4 ore; *la copii,* 0,5 mg/kg, la 4-6 ore;
- *Ca antitusiv, la adult,* p.o., s.c., i.m., 10-20 mg, la 4-6 ore (max. 120 mg/ zi); *la copii,* 0,2-0,4 mg/kg, la 6-8 ore..

Precauţie: trecerea din clino- în ortostatism trebuie făcută lent (pentru a preveni hTA ortostatică, cu posibilă lipotimie).

14.4. AGONIŞTI PARŢIALI

14.4.1. Agonişti μ - Antagonişti k

BUPRENORFINA

Str. chim.: derivat de morfinan, apropiat structural de morfină.
Fcin.: Timp de înjumătăţire *relativ lung (T1/2 = 6-12 h)*
Fdin.:
Mecanism: ***agonist miu (parţial)-antagonist kappa.***
Comportamentul agonist miu de tip parţial, se manifestă astfel:
- La pacient fără contact acut sau cronic cu morfina, se comportă ca agonist miu şi are efect analgezic; *atenţie!* Se comportă ca agonist miu, la doze mici şi medii, iar ca *antagonist miu, la doze mari* (peste 1,2 mg);
- La pacient tratat acut cu morfină, se comportă ca antagonist miu şi antagonizează analgezia morfinică; *atenţie! nu se asociază cu morfina;*
- La pacienţi morfinomani, poate declanşa sindromul de sevraj.

Particularităţi, ca agonist miu:
- legarea pe receptorii miu este mai puternică, faţă de morfină şi durata de acţiune este mai mare;
- analgezic intens, cu *potenţă mai mare,* raportat la morfină (de cca *25 ori*);
- latenţa şi durata, mai mari, comparativ cu morfina.

Ftox.:
Avantaje:
- potenţial euforizant şi toxicomanogen ceva mai redus, faţă de morfină;
- sindrom de sevraj, temperat;
- efectul deprimant respirator nu mai creşte cu doza, la dozele mari, evoluând în platou (după o doză limită de cca 0,1 mg/kg); explicaţia constă în comportamentul ca antagonist miu, la dozele mari.

RA:
- toleranţa şi farmacodependenţa sunt de intensitate ceva mai redusă, comparativ cu morfina, dar se instalează relativ rapid; *atenţie!* pentru prevenirea unui sindrom de sevraj, tratamentul nu se întrerupe brusc, chiar dacă nu a fost de lungă durată;
- la morfinomani, poate declanşa sindromul de sevraj;
- deprimare respiratorie, *frecventă* (la mai mult 2/3 dintre pacienţi) şi de durată mai mare, comparativ cu morfina (la doza de 10 mg s.c.);
- sedare cu *somnolenţă;*
- greaţă, vomă;
- reacţii alergice cutanate (prurit, erupţii).

Atenţie! deprimarea respiratorie este antagonizată incomplet de către naloxon (probabil datorită legăturii cu receptorii miu, mai stabilă în cazul buprenorfinei).

Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii: durere moderată şi severă.
Posologie la adult:
- inj. lent (i.m., i.v., epidural, intratecal), 0,3-0,6 mg la 6-8 ore (max. 0,6 mg/l); i.v. (sistem PCA) 0,03-0,2 mg la 10-20 minute;
- s.l., 0,2-0,4 mg la 6-8 ore.

14.4.2. Agonişti k - Antagonişti μ

PENTAZOCINA

Fcin.:
- absorbţie p.o. bună; *Bd p.o., foarte redusă (20%),* datorită unui *prim pasaj hepatic înalt;*
- biotransformare hepatică, prin oxidarea grupării metil terminal şi glucuronoconjugare;
- difuziune prin bariera placentară mai redusă, comparativ cu petidina *(avantaj);*
- timp de înjumătăţire relativ scurt (T1/2 = 2-5 h).

Mecanismul acţiunii analgezice:
- agonist kappa (analgezie spinală);
- antagonist miu (agonist parţial);

Fdin:
- analgezic opioid slab (analgezie spinală de tip k);
- nu produce euforie (antagonist μ), provoacă disforie (agonist k);
- nu deprimă centrul respirator.

Potenţa analgezică, de 2-3 ori mai slabă faţă de morfină. Latenţa: 30 min. Durata medie (4-6 h).

Ftox.:
Avantaje:
- nu induce dependenţă psihică;
- nu produce deprimare respiratorie.

Interacţiuni: *Atenţie!*
- A nu se asocia cu morfina, deoarece îi antagonizează efectul analgezic cu mecanism supraspinal de tip miu;
- *Nu* antagonizează deprimarea respiratorie morfinică, deşi este antagonist miu (posibil antagonism miu-2 slab);
- Poate induce sindromul de sevraj, la morfinomani, prin antagonizarea inhibării morfino-mimetice a eliberării neuromediatorilor nociceptivi.

Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii: dureri moderate şi severe; dureri postoperatorii; *analgezie la naştere* (nu deprimă centrul respirator)
Posologie, la adult:
- p.o., 25-50 mg, la 4-6 ore; *max. 600 mg.*
- s.c., i.m., i.v. lent, 30 mg, la 4-6 ore *(max.: s.c., i.m., 6o mg/l iar i.v., 30 mg/l); i.v. (în sistem PCA) 5-30 mg, la 5-15 min.;*
- în travaliu, i.m., 20-30 mg; se poate repeta de 1-2 ori, la 2-3 ore.

Precauţii privind modul de utilizare:
- la injectarea intratisulară, se preferă calea i.m., căii s.c., datorită reacţiilor locale de iritaţie, mai reduse (s.c., induraţie, edem, atrofie cutanată).
- administrarea i.v.,diluată şi lent (rata de 5 mg/min.).

BUTORFANOL

Str. chim.: derivat de morfinan, apropiat structural de morfină.
Fdin.: *agonist kappa - antagonist miu (agonist parţial);* analgezic intens, cu *potenţă mai mare* ca cea a morfinei (de cca *5 ori).*

Ftox.:
- potenţial toxicomanogen, relativ ridicat;
- deprimant respirator, mai slab raportat la morfină, la dozele mari;
- sedare, cu *somnolenţă, frecventă şi mai intensă, comparativ cu morfina;*
- greaţă şi vomă;
- reacţii alergice cutanate (prurit, urticarie).

Nu declanşează sindromul de sevraj, la morfinomani.

Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii: durere moderată şi intensă.
Posologie, la adult: i.m., 1-4 mg la 3-4 ore şi i.v., 0,5-2mg.

NALBUFINA

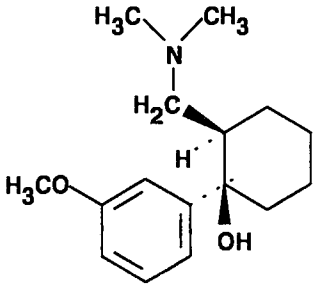
Str. chim.: derivat de morfinan, apropiat structural de morfină.
Fdin.: *agonist kappa - antagonist miu; analgezic intens*, cu potenţă relativ similară morfinei.
Latenţa *scurtă*: 15 min. (s.c., i.m.) şi 2-3 min (i.v); Durata relativ medie: 3-6 ore.
Ftox.:
Avantaje:
- *risc de farmacodependenţă, slab*;
- efectul deprimant respirator evoluează în platou, la dozele mari;
- nu influenţează TA, semnificativ;
- greaţă, vomă, rar.

RA de tip morfinomimetic
- risc de farmacodependenţă, slab;
- poate declanşa sindromul de sevraj, la morfinomani;
- deprimare respiratorie;
- sedare, cu *somnolenţă (frecvent)*;
- greaţă, vomă, rar;
- reacţii alergice cutanate (prurit, urticarie).

RA proprii: tulburări SNC şi vizuale, cu tulburări de limbaj şi distorsiunea imaginii corporale.
Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii: durere moderată şi intensă.
Posologie, inj., lent:
- *Adult, inj.* (s.c., i.m., i.v.), 10-20 mg la 3-6 ore (max. 160 mg/zi); i.v. (în sistem PCA), 1-5 mg la 5-15 minute;
- *Copii (18 luni-15 ani), inj., lent, 0,2 mg/kg, la 4-6 ore*

14.5. MECANISM COMPLEX (Opioid şi monoaminergic spinal)

Tip: Tramadol



Tramadol

Fig. I.47. Structura chimică a tramadolului, analgezic cu mecanism complex: opioidergic şi monoaminergic spinal

TRAMADOL

Str. chim.: 1-metoxifenil-2-dimetilaminometil-ciclohexanol.
Fcin.:
- absorbţie p.o. foarte bună (90%), fapt ce permite o rată a dozelor eficiente pe căile enterală/parenterală aproximativ unitară;
- biotransformare pe două căi: dealkilare oxidativă şi glucuronoconjugare;
- eliminare renală.

Biotransformarea oxidativă este catalizată de SOMH dependent de citocromul P450:
- izoforma CYP2D6 (ca şi codeina), la metabolit activ;
- izoforma CYP3A4 (interacţiuni la asocierea cu inductoare ale activităţii izoformei CYP3A4)

Atenţie! dozele se ajustează în insuficienţele hepatică şi renală, precum şi la vârstnici.

Mecanismul acţiunii analgezice:
- agonist opioid, central (agonist total slab al receptorilor μ, k, δ);
- mecanism monoaminegic spinal, la nivelul căilor descendente inhibitoare ale durerii;
- inhibă recaptarea serotoninei;
- inhibă recaptarea noradrenalinei (NA), creşte concentraţia de NA în fantele sinaptice, stimulează receptorii adrenergici presinaptici alfa-2 şi induce analgezie.

Ftox.:
Toleranţă dobândită: mai redusă (comparativ cu analgezicele clasice cu mecanism agonist opioid miu). *Risc de abuz şi de dependenţă: mic.* Farmacodependenţă cu sindrom de sevraj a fost raportată după tratament de lungă durată. De aceea este CI întreruperea bruscă a tratamentului.
Efecte secundare de tip opioid:
- cu incidenţă similară agoniştilor opioizi clasici: greaţă, vomă (la doze uzuale);
- cu incidenţă mai scăzută: depresie respiratorie, sedare, constipaţie (la doze înalte);

Efecte secundare de tip adrenergic: tahicardie, HTA, transpiraţie (la administrare rapidă i.v.).
Alte efecte secundare: ameţeli, confuzie, convulsii (la doze uzuale), halucinaţii.
Reacţii alergice, prin creşterea eliberării de serotonină.
Fepid.: *CI.*: epilepsie
Interacţiuni:
- Asocierea cu inductoare enzimatice ale izoformei CYP3A4, scade efectul analgezic al tramadolului (de ex. carbamazepina);
- Asocierea cu inhibitoare enzimatice ale izoformei CYP2D6, întârzie biotransformarea tramadolului la metabolitul activ;
- Asocierea cu antidepresive IMAO (risc crescut de potenţare a toxicităţii);
- Asocierea cu antidepresive inhibitoare ale recaptării serotoninei (potenţare cu accidente vasculare cerebrale);
- Asocierea tramadolului cu medicamente ce cresc activitatea serotoninică induce sindrom serotoninic sever (de ex.: IMAO neselectivi şi selectivi IMAO-A, antidepresive triciclice, antidepresive ISRS, petidină, săruri de litiu)

Precauţii: boli respiratorii cronice, sarcină.
Fdin.:
Afinitatea pentru receptorii opioizi miu este foartă slabă (de 10 ori mai slabă faţă de codeină şi de 6000 ori faţă de morfină).
Efectul analgezic este similar cu dextropropoxifen şi codeină. Latenţă scurtă. Durată medie (4-7 h).
Nu suprimă sindromul de abstinenţă la morfinomani.
Dozele analgezice echiactive (Kaye K., Theaker N., 2001):
- în durere postoperatorie şi posttraume, tramadol 100 mg i.m. sau i.v. este echiactiv cu morfina 5-10 mg;
- în durere acută sau cronică necanceroasă, tramadol 100 mg p.o. este echiactiv cu asocierea paracetamol şi codeină (1000 mg/60 mg).

Fter. şi Fgraf.:
Indicaţie: dureri moderate, acute şi cronice; durere ce nu răspunde la analgezice nonopioide şi pacienţi cărora AINS le sunt contraindicate.
Căi: p.o., s.c., i.m., i.v., rectal. Posologie: 50 - 100 mg / o dată, repetat la 4-6 ore şi la 12 ore, în insuficienţă renală avansată (Cl creatinină < 30 ml/min.); max. 400 mg / zi la adult şi max. 300 mg/zi, la vârstnic.
Monitorizare:
- frecvenţă respiratorie şi cardiacă; hTA;
- constipaţie spastică; retenţie urinară;
- reacţii alergice (posibil şoc anafilactic).

15. ANALGEZICE - ANTIPIRETICE (Analgezice neopioide, analgezice nenarcotice)

15.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE ŞI FARMACOLOGICE

15.1.1. Baze fiziopatologice

15.1.1.1. Fiziopatologia durerii

(A se vedea punctul 13.1.1.)

15.1.1.2. Fizipatologia termoreglării

Homeostazia termică

Este rezultanta echilibrului dintre procesele:

- termogeneză (producerea de căldură); 3000 cal. / 24 h, la adult;
- termoliză (pierderea de căldură); 3000 cal. / 24 h, la adult.

Reglarea temperaturii corpului are la bază un act reflex ce implică: receptori termici cutanaţi (Ruffini pentru cald şi Krause pentru rece), căi nervoase aferente, centrii termoregulatori, căi nervoase eferente, mecanisme efectoare (metabolismul energetic tisular, mai ales din muşchi şi ficat; transpiraţia; tahipnee; reglarea diametrului vascular cutanat; radiaţie, convecţie, conducţie).

Centrii termoregulatori controlează:

- termogeneza (centrul parasimpatic, din hipotalamusul posterior);
- termoliza (centrul simpatic, din hipotalamusul anterior).

Tulburările termoreglării:

- hipotermia (prin răcire excesivă, intoxicaţii);
- hipertermia (prin încălzire excesivă); forme: şoc caloric, şoc solar;

Febra reprezintă:

- creşterea temperaturii corpului, datorită funcţionării centrilor termoreglării la un nivel superior celui normal fiziologic, dar cu păstrarea echilibrului dintre termogeneză şi termoliză;
- reacţie nespecifică de apărare a organismului faţă de un agent nociv;
- pericol pentru desfăşurarea normală a proceselor biologice (aparat cardiovascular, SNC) când este prea mare.

Tipuri de febră, funcţie de cauză:

- infecţioasă; de resorbţie; de dezhidratare; toxică (proteine, pirogeni, substanţe chimice).

15.1.2. Definiţie

Analgezicele-antipiretice sunt medicamente ce diminuă sau suprimă durerea şi combat febra.

15.1.3. Clasificare

a) Clasificare, funcţie de **structura chimică:**

DERIVAŢI DE ACID SALICILIC: **acid acetilsalicilic**, acetilsalicilat de lizină, salicilamida, diflunisal, benorilat (= esterul acidului acetilsalicilic cu paracetamol).

DERIVAŢI DE PIRAZOLONĂ: fenazona, aminofenazona, noraminofenazona (**metamizol**), propifenazona, salipirina;

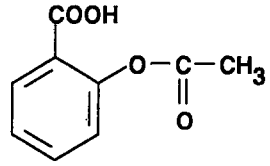
DERIVAŢI DE p-AMINOFENOL: fenacetina, **paracetamol** (acetaminofen);

DERIVAŢI DE CHINOLINA: glafenina.

b) Clasificare, funcţie de **eficacitatea relativă** (ordine descrescătoare):

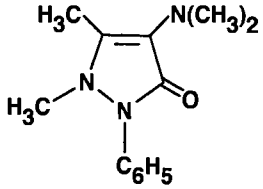
- **analgezică: metamizol**, acid acetilsalicilic, paracetamol;
- **antipiretică**: aminofenazona, acid acetilsalicilic, paracetamol;
- **antiinflamatoare**: acid acetisalicilic, aminofenazona;
- **antispastică musculotropă: metamizol**, propifenazona.

derivaţi de acid salicilic

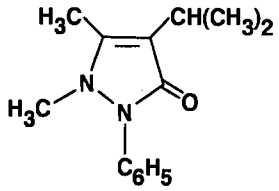


Acid acetilsalicilic

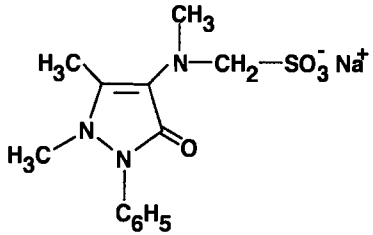
derivaţi de pirazolonă



Aminofenazona

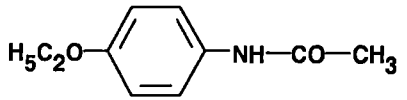


Propifenazona

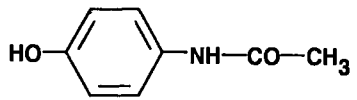


Noraminofenazona (Metamizol)

derivaţi de p-aminofenol



Fenacetina



Paracetamol (Acetaminofen)

Fig. I.48. Structurile chimice ale principalelor analgezice antipiretice

15.1.4. Farmacodinamie

Acţiunile farmacodinamice principale, utile în terapeutică, de intensitate variabilă funcţie de grupa chimică, semnalate la analgezicele -antipiretice, sunt:
- analgezică;
- antipiretică;
- antiinflamatoare;
- antispastică.

Nu au acţiune sedativă sau euforizantă.

15.1.4.1. Acţiunea analgezică

Mecanism:
- *central*, la nivel talamic, ridicând pragul perceperii durerii;
- *periferic*, analgezic şi antiinflamator, de inhibare a biosintezei de prostaglandine (PG) implicate în nocicepţie şi inflamaţie; PG potenţează mediatorii algici periferici (bradikinină, serotonină)

Prostaglandinele (ca PGE_1 şi PGE_2) cresc sensibilitatea terminaţiilor nervoase senzitive (nociceptorilor), precum şi eliberarea de substanţă P, provocând hiperalgie.

Eficacitatea analgezicelor-antipiretice este mai mare în durerile somatice (nevralgii, artralgii, cefalee).

15.1.4.2. Acţiunea antipiretică

Antipireticele reduc febra; nu sunt hipotermizante (nu scad temperatura normală).

Mecanism: readuc la normal nivelul funcţional ridicat al centrilor termoregulatori; consecinţa: stimularea mecanismelor de *termoliză* (transpiraţie, vasodilataţie periferică etc).

Mecanism molecular: inhibarea biosintezei de PGE_2, cu efect pirogen la nivel central hipotalamic.

15.1.4.3. Acţiunea antiinflamatoare

Mecanism: inhibarea biosintezei de prostaglandine inflamatorii (PG), prin *inhibarea ciclooxigenazei (COX).*

COX este o enzimă membranară care există în două izo-forme:
- COX-1 constitutivă;
- COX-2 constitutivă şi inductibilă.

a) *COX-1 este izo-forma constitutivă*, prezentă în toate ţesuturile şi care intervine în biosinteza de prostaglandine cu roluri fiziologice benefice, de protecţie. Astfel sunt: PGI_2 (anti-trombogenă, anti-aterosclerotică, citoprotectoare); PGE_2 (bronhodilatatoare, citoprotectoare gastrică, natriuretică). Inhibarea de COX-1 reprezintă un mecanism generator de efecte secundare nedorite.

b) COX-2 este izo-formă constitutivă numai în unele ţesuturi (plămâni, rinichi, măduva spinării). *COX-2 este* însă şi *inductibilă* în toate ţesuturile, în prezenţa unor stimuli externi proinflamatori (microorganisme, citokine şi leziuni tisulare). COX-2 inductibilă este implicată în biosinteza de prostaglandine cu rol inflamator şi hiperalgic, atât la nivel periferic, cât şi la nivel medular. Astfel sunt: $PGF_{1\alpha}$ şi PGE_1. Inhibarea de COX-2 reprezintă mecanismul acţiunii antiinflamatoare a analgezicelor - antipiretice şi a altor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

15.1.4.4. Acţiunea antispastică

Mecanism: musculotrop. (A se vedea la Secţia VII: Antispastice).

15.1.5. Farmacotoxicologie

Nu produc euforie, toleranţă, farmacodependenţă, toxicomanie; deprimare respiratorie.

Sensibilizarea şi reacţiile alergice sunt încrucişate în grupele analgezicelor-antipiretice şi antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Efectele secundare sunt specifice fiecărei grupe chimice.

15.1.6. Farmacoterapie

De primă alegere: acidul acetilsalicilic şi paracetamol.

Utilizare, în general sub formă de *asocieri*:
- analgezice neopioide, din diferite grupe chimice, pentru sinergism de adiţie, dar cu reducerea dozelor şi deci a RA specifice;
- analgezice neopioide + codeină (potenţarea analgeziei) + fenobarbital (efect sedativ) + cafeină (vasoconstrictor, util în cefalei vasculare).

Indicaţii:

a) Indicaţii pentru *acţiunea analgezică* (potenţată de acţiunea antiinflamatoare):
- nevralgii; artralgii; mialgii; cefalee; dismenoree;
- afecţiuni ortopedice (fracturi, luxaţii, entorse);
- dureri postoperatorii moderate;

b) Indicaţii bazate pe acţiunile analgezică şi *antispastică*:
- colici (intestinale, biliare, renale); dismenoree;

c) Indicaţii pentru acţiunile analgezică - *antipiretică* - antiinflamatoare:
- infecţii virale acute ale căilor respiratorii, cu febră;
- infecţiile microbiene, cu febră mare (asociate la tratamentul etiotrop antimicrobian);

15.2. DERIVAŢI DE ACID SALICILIC

Reprezentanţi: acid acetilsalicilic (AAS), acetilsalicilat de lizină, diflunisal, benorilat.

ACID ACETILSALICILIC

Fcin.:

Absorbţie p.o. relativ bună, majoritar la nivelul stomacului şi duodenului superior.

Un prim pasaj intestinal şi hepatic redus, cu o biodisponibilitate peste medie (cca. 68%)

Biodisponibilitatea p.o. este în funcţie de forma fizică şi forma farmaceutică:
- *forme polimorfe*: forma I (cristalizată din etanol) realizează Cp duble faţă de forma II (cristalizată din n-hexan);

- *comprimatele efervescente* dau Cp dublă faţă de comprimatele obişnuite.

Formele enterosolubile realizează: o absorbţie întârziată, Cp mai scăzute şi Cp maximă la un timp de cca. 6 ore (faţă de cca. 1 oră în cazul formelor obişnuite gastrosolubile).

Alimentele întârzie absorbţia gastrointestinală.

Biotransformarea prin hidroliza funcţiei ester, la acid acetic şi acid salicilic, este catalizată de către esterazele intestinale, hepatice şi sanguine. În timpul primului pasaj intestinal şi hepatic, AAS este hidrolizat puţin. În sânge este repede hidrolizat. T1/2 al AAS la salicilat este foarte scurt (*T1/2 cca. 15 min.*).

Nivelurile plasmatice de salicilat sunt bine corelate cu efectele farmacodinamice şi efectele adverse de supradozare (**tabelul I .18**).

TABELUL I. 18

Corelaţia concentraţiilor plasmatice de salicilat cu tipul de efecte farmacodinamice şi farmacotoxicologice ale AAS (datele după Stroescu V, 2001)

Salicilat (mcg/ml)	*Efecte*	
	Tip	*Clinice*
~ 60	farmacodinamice	analgezice – antipiretice
100-300		antiinflamatorii
> 200	RA toxice	RA minore
> 300		RA majore
> 450	intoxicaţie	tulburări metabolice grave

Salicilatul este în continuare biotransformat în ficat, pe trei căi:

- prioritar, prin *glicinoconjugare*, la acid saliciluric;
- *glucuronoconjugare* la fenolglucuronidă şi acilglucuronidă;
- în mică măsură, *hidroxilare* la acid gentizic (acid 2, 5 dihidroxibenzoic), metabolitul activ.

T ½ al salicilatului este relativ scurt (*T1/2 = 2 – 4 ore*), la dozele de AAS mici şi medii.

Atenţie! Cinetica de biotransformare a salicilatului este de ordinul 2, de tip Michaelis-Menten, realizându-se cinetica de saturare a sistemelor enzimatice, chiar la dozele medii, analgezice-antipiretice, de AAS. Aceasta deoarece glicinoconjugazele şi fenolglucuronoconjugazele au capacitate enzimatică limitată. Capacitatea maximă de biotransformare corespunde unei concentraţii plasmatice de salicilat (Cp cca. 50 mcg/ml) inferioare celei realizate de dozele analgezice-antipiretice de AAS (Cp cca. 60 mcg/ml). Consecinţa constă într-o corelaţie nu directă, ci inversă, intre dozele de AAS şi vitezele de biotransformare, respectiv clearance-urile salicilatului, cu un salt anormal al timpului de înjumătăţire al salicilatului (T1/2 = 15 – 30 ore) la dozele mari antiinflamatoare (**tabelul I .19**).

TABELUL I. 19

Corelaţia dozelor de AAS cu timpul de înjumătăţire (T1/2) (datele după Stroescu V, 2001)

?	*T1/2 (h)*
0,3-0,6	2-4
3-4	15-30

Din punct de vedere clinic, gravitatea rezultă din faptul că, la dozele terapeutice mari, o creştere relativ mică a dozelor de AAS poate antrena o creştere neproporţională masivă a concentraţiilor plasmatice de salicilat, cu riscul atingerii zonelor de Cp toxice de salicilat, fără o reală supradozare absolută. În consecinţă, la tratament cu doze mari de AAS, monitorizarea pe criteriul farmacocinetic poate fi de utilitate reală.

Transportul în sânge al AAS se face în formă liberă şi în formă legată de albumine, în proporţii relativ egale (de cca. 50%).

Metabolitul salicilat este legat de albuminele plasmatice într-un procent înalt (80-95%), la dozele terapeutice de AAS, inclusiv la dozele mari antiinflamatoare.

Atenţie! *La concentraţiile toxice de salicilat (peste 400 mcg/ml), procentul de legare al salicilatului de către albuminele plasmatice se reduce mult (la cca. 50%). În aceste condiţii, forma liberă de salicilat se ridică la cca. jumătate din concentraţia plasmatică de salicilat, depăşind cu mult capacitatea de saturaţie a sintetazelor şi fiind disponibilă pentru difuziune în ţesuturi, cu efecte toxice grave.*

Procentul de legare al salicilatului de albuminele plasmatice este redus semnificativ şi în alte situaţii: hipoalbuminemie, hiperbilirubinemie, precum şi la asocierea cu alte medicamente care circulă legate de albuminele plasmatice în procent ridicat (alte AINS-uri etc.).

Difuziunea şi distribuţia au loc la nivelul tuturor ţesuturilor, dar inegal. Difuziunea prin bariera hematoencefalică este semnificativă, dar lentă. Difuziunea prin placentă este rapidă, cu RA la făt.

Atenţie! În intoxicaţia acută, în perioada secundă, de acidoză metabolică, este favorizată difuziunea în ţesuturi, inclusiv în creier (datorită creşterii la pH acid, a proporţiei de formă neionizată), cu accentuarea fenomenelor toxice, spre deosebire de perioada primară de alcaloză respiratorie, când este favorizată eliminarea.

Eliminarea se face pe cale renală (filtrare glomerulară şi secreţie tubulară activă), sub formă de metaboliţi, predominant acid saliciluric (respectiv 70 % acid saliciluric, 20 % glucuronizi şi 3 % salicilat, pentru 1 g AAS şi la pH=5).

Procentul de salicilat nebiotransformat şi eliminat urinar creşte cu doza de AAS, datorită saturării sistemelor enzimatice precum şi cu pH-ul urinii (**tabelul I.20**).

TABELUL I. 20

Corelaţia procentului de salicilat excretat urinar cu doza de AAS şi pH-ul urinar (datele după Stroescu V, 2001)

Doza de AAS (g)	*pH-ul urinar*	*Salicilat în urină (%)*
1	5	3
	7	25
3	5	50
	8	80

Fdin.:

Acţiuni farmacodinamice:

- *analgezic moderat* (mecanism central talamic şi periferic de inhibare a biosintezei de PGE_1, ce contribuie la durerea din inflamaţie prin sensibilizarea terminaţiilor nervoase aferente, la acţiunea algogenă a histaminei şi bradikininei);

- *antipiretic* moderat (mecanism hipotalamic);
- *antiinflamator, antireumatic, puternic* (mecanism de inhibare a biosintezei de PG inflamatoare, prin acetilarea ireversibilă a ciclooxigenazei inductibile tip COX-2);
- *antiagregant plachetar*, la doze mici subanalgezice (mecanism de inhibare a biosintezei plachetare de TXA_2 proagregant, prin acetilarea ireversibilă a ciclooxigenazei constitutive tip COX-1);
- uricozuric, prin inhibarea reabsorbției tubulare active a acidului uric (la doze de cca 2 g / zi); hipocolesterolemiant; hipoglicemiant;

Ftox.:

a) Efecte secundare

Aparat digestiv:

- *efect ulcerigen*, prin hipersecreție gastrică acidă și scăderea cantității de mucus protector (mecanism de inhibare a biosintezei de PGI_2 și respectiv PGE_2 citoprotectoare, prin acetilarea ireversibilă a COX-1), cu gastralgie și reactivarea ulcerelor gastrice la ulceroși;
- *microhemoragii gastrice* (la 1 - 3 g / zi);

Sânge:

- hipocoagulare (antiagregant plachetar la doze mici și hipoprotrombinizant la doze mari), cu favorizarea microhemoragiilor și anemiei;
- hiperagregare plachetară, la dozele foarte mari antiinflamatoare (inhibarea biosintezei de PGI_2 antiagregante, prin acetilarea ireversibilă a COX-1 din endoteliul vascular), cu favorizarea accidentelor trombotice.

Aparat respirator:

- bronhoconstricție, cu *agravarea astmului bronșic* (mecanism de inhibare a biosintezei de PGE_2 bronhodilatatoare, prin acetilarea ireversibilă a COX-1);

Aparat renal:

- reducerea filtrării glomerulare (mecanism de inhibare a biosintezei de PGE_2 vasodilatatoare, prin inhibarea ireversibilă a COX-1) și *retenție hidrosalină*;

SNC și analizatori:

- *euforie;*
- tulburări de echilibru și auditive; *acufene* (zgomote în urechi);

b) Reacții alergice mai frecvente pe teren alergic:

- erupții cutanate (eritem polimorf, eritem nodos, eritem pigmentat fix), purpură, porfirie;
- edem angioneurotic și laringian; șoc anafilactic.

Atenție! Sensibilizare încrucișată, în grupa AINS.

c) Sindrom Reye (hepatită fulminantă și edem cerebral) frecvent fatal, este precipitat la copii sub 4 ani, tratați cu AAS ca antipiretic în infecții virale (gripă, varicelă, hepatită).

Intoxicația acută:

- inițial, alcaloză respiratorie (prin stimularea centrului respirator, cu hiperventilație);
- ulterior, acidoză metabolică (prin paralizia centrului respirator, cu acumulare de CO_2);
- convulsii, delir;
- deces la copil (la 10 g AAS).

Fepid.:

CI:

- ulcer gastro-duodenal; astm bronșic;
- diateză hemoragică;

- sarcină (întârzie travaliul; sângerare postpartum);
- alergie la salicilați;
- *CI înainte de o intervenție chirurgicală (cu min. o săptămână).*

Fter. și Fgraf.:

Indicații:

- algii moderate (nevralgii, mialgii, artralgii, cefalee etc);
- febră de etiologie diversă (procese inflamatorii, infecții microbiene și virale acute) *atenție!* excluse infecțiile virale, la copii sub 4 ani;
- afecțiuni reumatismale inflamatorii (RPA, poliartrită reumatoidă);
- afecțiuni trombo-embolice (tromboze arteriale, profilaxia infarctului de miocard).

Timpul optim de administrare raportat la mese. Adminstrarea AAS în formele obișnuite *gastrosolubile* se face:

- între mese, în administrare ocazională;
- după mese, la administrări repetate sau dacă apar efecte de iritație gastrică (pirozis, epigastralgie).

Administrarea în forme *enterosolubile* se face între mese, netriturate și nemestecate.

Posologie, p.o.:

- Ca *analgezic și antipiretic, la adult*, 0,5 g (0,350-0,650 g) de 4-6 ori/zi, iar *la copii,* 65 mg/kg/zi, fracționat la 4-6 ore;
- Ca *antiinflamator, la adult*, 3-5 g (2,5-5,5g)/zi, în 3-5 prize, iar *la copii,* 100 mg (90-130mg)/kg/zi, fracționat la 4-6 ore;
- Ca *antiagregant plachetar, la adult*, 0,1-0,3 g odată/zi sau 0.3-0,5 g la 2-3 zile;
- În profilaxia infarctului de miocard, 0,3 g (0,160-0,325 g)/zi;
- În RPA (reumatism poliarticular acut), *la copil,* doza de atac de 0,1 g/kg/zi, fracționat la 4-6 ore, timp de 20-30 zile, apoi 2/3 din doza de atac, timp de 10-20 zile și 1/2-1/3, timp de 30-40 zile.

Atenție! CI: ca antipiretic, la copii cu viroze febrile (gripă, varicelă), deoarece poate induce *sindromul Reye.*

Atenție! CI automedicația continuă, mai mult de 10 zile la adult și mai mult de 5 zile la copil.

Monitorizarea RA:

- tinitus (zgomote în urechi);
- melenă (scaun negru, moale, lucios);
- sângerări (gingivoragii, echimoze).

Interacțiuni:

- băuturile alcoolice potențează tendința la microhemoragii;
- AINS potențează efectele secundare consecutive inhibiției COX-1 (gastrice, respiratorii, renale); asocierea AAS cu AINS este CI.

Influențarea testelor de laborator: pH, colesterol, acid uric, etc.

DIFLUNISAL

Struct. chim.: derivat fluorurat al acidului acetilsalicilic.

Profil farmacologic: asemănător AAS.

Fcin.:

- absorbție p.o. bună;

- legare de proteinele plasmatice, în procent foarte înalt (99%), cu timpul de înjumătățire plasmatic peste mediu (T1/2 = 8-12 h) și durată de acțiune relativ lungă, ce permite administrarea la intervale de 12 ore; *atenție!* posibilă acumulare;
- proces de epurare hepatică, cu cinetică de tip Michaelis-Menten, de saturație; *atenție!* timpul de înjumătățire relativ lung (*T1/2 = 8 – 12 h*) poate fi prelungit mult (până la 20 de ore), la doze mari.

Fdin.:
- analgezic și antiinflamator mai potent ca AAS;
- antipiretic mai slab.

Avantaj! durata relativ lungă de acțiune.

Ftox.:
- tulburări gastrointestinale și hemoragii digestive, mai puțin frecvente față de AAS;
- tinitus, rar, la doze mari;
- reacții alergice (erupții cutanate, astm).

Fepid.:

CI:
- ulcer gastroduodenal; astm bronșic;
- diateze hemoragice;
- insuficiență renală gravă;
- hipersensibilitate la salicilați;
- sarcină, alăptare.

Interacțiuni : potențarea efectelor anticoagulantelor impune prudență la asociere, cu reducerea dozei de anticoagulant oral cumarinic.

Fter. și Fgraf.:

Indicații:
- durere de intensitate moderată;
- afecțiuni reumatismale inflamatorii (artrită reumatoidă, osteoartrită), în tratamente de durată.

Posologie:
- Ca analgezic, doză de atac de 1 g și doze de întreținere de 0,5 g la 12 ore (max. 1,5 g/24 ore);
- Ca antiinflamator, 0,5 – 1 g/zi, în 1-2 prize.

ACETILSALICILAT DE LIZINĂ

Propr. fiz.-chim.: prodrog al AAS, cu hidrosolubilitate crescută, comparativ cu AAS.

Fcin.:
- biotransformare prin hidroliză, la AAS activ și lizină; AAS urmează biotransformarea la salicilat;
- timpul de înjumătățire mediu (*T1/2 = 3 – 9 h*);
- la doză echivalentă cu 1 g AAS, salicilemia este ridicată (peste 200 mcg/ml) pe o durată medie de aprox. 6 ore, corespunzând efectelor intense analgezice-antipiretice și antiinflamatoare; se menține apoi la un nivel (de 120 mcg/ml) corespunzător unor efecte intense analgezice-antipiretice și semnificative antiinflamatoare.

Profil Fdin. și Ftox. similar cu AAS.

Avantaj: este bine tolerat gastric și nu provoacă hemoragii gastrice.

Fter. și Fgraf.: Indicații: similare cu AAS.

Posologie p.o., ca analgezic-antipiretic:
- *adulți,* 0,5 – 1 g la 4-6 ore (max. 3 g/zi la adult și max. 2 g/zi la vârstnic);
- *copii,* 12-15 ani (40 – 50 kg), 0,5 g la 4 – 6 ore (max. 2 g/zi); 6 – 10 ani (20 – 30 kg), 0,25 g la 4 – 6 ore (max. 1 g/zi); 6 luni – 2 ani (8 – 12 kg), 0,1 g la 4 – 6 ore (max. 0,5 g/zi).

15.3. DERIVAȚI DE PIRAZOLONĂ

AMINOFENAZONA

Fcin.:
- absorbție p.o. rapidă și completă; difuziune rapidă în țesuturi;
- biotransformare hepatică, majoritar prin N-demetilare (40%) și apoi N-acetilare;
- T1/2 scurt (T1/2= 3-5 ore)

Metabolitul acid rubazonic colorează urina în brun-roșcat, simulând hematurie.

Fdin.:
- analgezic și antipiretic mai intens decât acidul acetilsalicilic;
- antiinflamator moderat;
- antispastic moderat (cu mecanism miotrop).

Ftox.:
- alergii (erupții cutanate);
- tulburări sanguine (leucopenie, agranulocitoză; anemie hemolitică, anemie aplastică);
- *cancer gastric* (prin biotransformare la nitrozamine cancerigene, în stomac, prin reacție cu alimentele în prezența HCl) ----> retragerea din consum în unele țări sau diminuarea prescrierii în alte țări ca România.

Fepid.:

CI:
- alergie la pirazolone; leucopenie.

Precauții: utilizare limitată. *A fost retrasă din uz, în multe țări.*

Fter. și Fgraf.:

Indicații:
- dureri de intensitate moderată, de toate tipurile;
- febră de etiologie diversă;
- colici abdominale.

Posologie p.o. și i.r: 0,3-0,6 g de 2-4 ori / zi (max. 2 g/zi).

Asocierile fixe tipizate, cu alte analgezice - antipiretice, prezintă avantajul dozelor reduse: 0,1-0,2 g/1.

METAMIZOL (NORAMINOFENAZONA)

Fdin. și Ftox.:

Profil farmacodinamic și farmacotoxicologic asemănător cu aminofenazona.

Deosebiri:
- analgezic și antispastic mai intens; utilizat p.o și i.m;
- antipiretic slab; antiinflamator nesemnificativ;
- nu este incriminat în inducerea cancerului gastric.

RA cele mai frecvente:
- agranulocitoză;
- noduli locali, la injectare i.m.

Fter. şi Fgraf:
Indicaţii:
- dureri moderate şi intense, de toate tipurile (nevralgii, mialgii, artralgii, cefalee, dismenoree, colici renale şi biliare) inclusiv postoperatorii;
- colici (biliare, renale), dismenoree.

Posologie
- *p.o., la adult,* 0,5 g de 2-3 ori /zi (max. 3 g/zi); *la copii* (3-15 ani), 0,125-0,375 mg de 2-3 ori /zi;
- *i.r., la adult,* 1 g de 2-3 ori /zi; *la copii* (1-15 ani), 0,3 g de 1-3 ori /zi;
- *i.m., la adult,* 0,5-1 g de 1-3 ori /zi.

PROPIFENAZONA

Fdin. şi Ftox.:
Profil farmacodinamic şi farmacotoxicologic similar aminofenazonei.
Deosebiri:
- antiinflamator slab;
- *avantaj!* nu este incriminat în inducerea cancerului gastric.

RA semnalate: reacţii alergice uşoare, rar (erupţii cutanate) şi severe foarte rar (sindrom Stevens - Johnson, şoc anafilactic).
CI: porfirie.
Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii similare aminofenazonei.
Posologie: p.o.,i.r, la adult, 100-300 mg de 3 ori /zi

15.4. DERIVAŢI DE p-AMINOFENOL

PARACETAMOL (ACETAMINOFEN)

Este *metabolitul activ al fenacetinei.*
Fcin.:
Absorbţie p.o. rapidă şi aproape completă; efect al primului pasaj hepatic redus;
Bd. p.o. înaltă (88%);
Biotransformare hepatică, pe trei căi:
- N-dezacetilare;
- conjugare la gruparea fenolică (glucurono- şi sulfoconjugare, în procente de 60%, respectiv 35%). Atenţie! la copiii până în 2 ani, glucuronoconjugarea este lentă şi incompletă;
- oxidare de către SOMH, la N-acetil-benzochinonimină, metabolit foarte reactiv, responsabil de toxicitatea hepatică şi renală; acest metabolit este anihilat prin legarea de grupările –SH ale glutationului; la doze mari de paracetamol, capacitatea de detoxifiere a glutationului este depăşită şi metabolitul toxic se leagă covalent de grupările –SH ale proteinelor hepatice, inducând citoliză hepatică; .

Legare de proteinele plasmatice, semnificativă dar variabilă (20 – 50%);
Difuziune şi distribuire largă (inclusiv prin bariera hematoencefalică);
Timp de înjumătăţire scurt (*T1/2 aprox. 2 ore*);
Concentraţia plasmatică, corespunzătoare afectării semnificarive a ficatului, este: Cp>200 mcg/ml după 4 ore de la ingestie şi Cp>50 mcg/ml după 12 ore

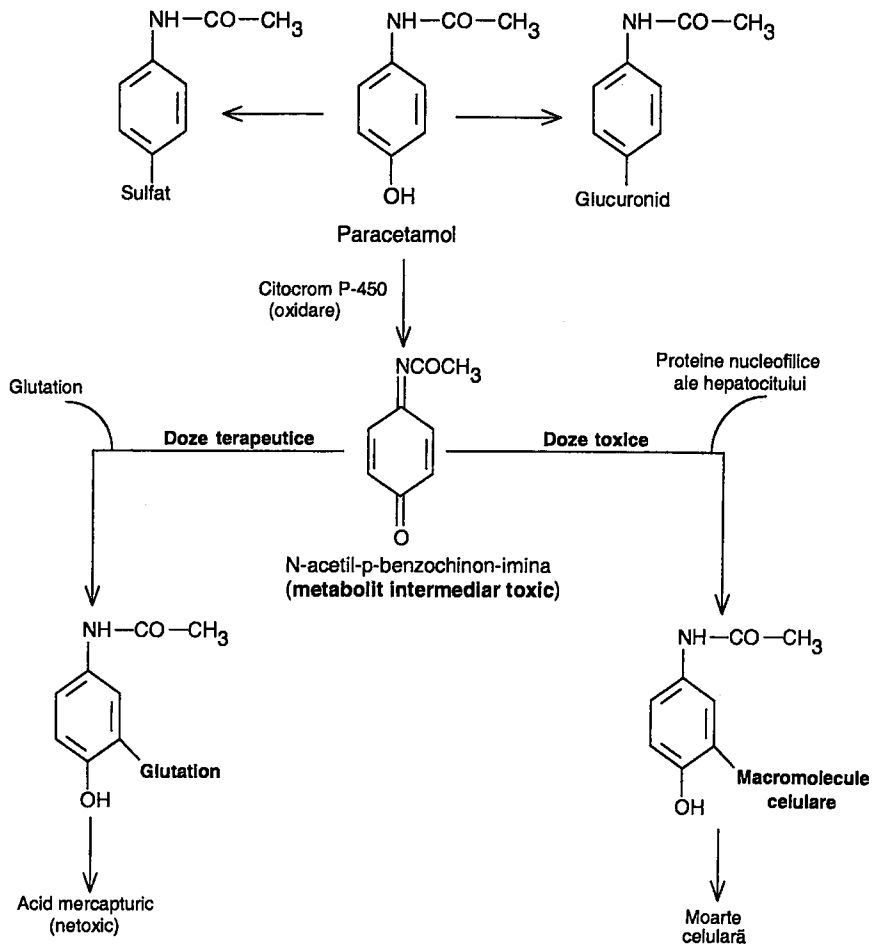


Fig. I.49. Schema căilor de biotransformare a paracetamolului (acetaminofen) (după Mycek J. Mary şi colab., 1997, Rang H.P. şi colab . ,1999; modificat)

Fdin.:
- analgezic şi antipiretic moderat;
- *nu este antiinflamator.*

În doză unică, eficacitate analgezică comparabilă cu AAS.
Ftox.:
RA posibile la doze mari:
- methemoglobinizant slab (efect puternic la indivizi cu enzimopatie de NADH - methemoglobin - reductază);
- trombocitopenie, rar; purpură trombocitopenică;
- toxicitate hepatică, la doze mari (citoliză hepatică, hepatită acută prin leziuni necrotice);

- toxicitate renală, la doze mari (nefrită interstiţială, necroză tubulară, insuficienţă renală cronică)
- rabdomiolize (= destrucţii ale muşchilor striaţi);
- erupţii cutanate (eritem pigmentat fix, prurit); cosensibilizare cu sulfonamide şi procaină.

Intoxicaţia acută (la doze duble faţă de cele maxime de 3 g / zi):

Semne şi simptome: necroză acută hepatică, cu dureri în hipocondrul drept; hepatomegalie; icter; GOT crescut; edem cerebral, encefalopatie.

Latenţa este de 1-2 zile pentru semnele clinice şi cca 1 săptămână pentru insuficienţa hepatică. 20 % din cazuri duc la deces. Efect letal la 25 g/zi.

Antidot specific: acetilcisteina, administrată în primele 12 ore.

Tratamentul intoxicaţiei acute, cu antidotul N-acetilcisteina, urmează următoarea schemă: iniţial 150 mg/kg în 200 ml sol. glucozată izotonică, în timp de 15 min; apoi 50 mg/kg în 50 ml, timp de 4 ore şi 100 mg/kg în 1000 ml, timp de 16 ore.

Fepid.:

CI: insuficienţă hepatică şi renală;

Precauţii: durata tratamentului peste 5 zile, numai cu avizul medicului.

Atenţie! A nu se lăsa la îndemâna copiilor, în special preparatele pentru copii (suspensii interne, comprimate masticabile).

Interacţiuni:

- hepatotoxicele (alcool, izoniazidă, rifampicină, fenotiazine etc.) potenţează toxicitatea hepatică a paracetamolului; CI asocierea;
- inductoarele enzimatice (barbiturice etc.) grăbesc biotransformarea paracetamolului la metabolitul hepatotoxic; asociere CI sau cu precauţie.

Fter. şi fgraf.:

Indicaţii (ca analgezic-antipiretic, singur sau în asociaţii cu alte analgezice-antipiretice):

- algii uşoare şi moderate (nevralgii, mialgii, cefalee, dismenoree);
- febră de etiologie diversă (infecţii microbiene şi virale);
- antipiretic de elecţie la copii mici, în viroze (caz în care AAS este CI, deoarece poate precipita sindromul Reye);
- dureri reumatice.

Posologie:

- *p.o.,la adulţi,* 0,5-1 g de 2-4 ori /zi (max. 4 g /zi); la *copii* (3-15 ani), 0,125-0,375 g de 2-3 ori /zi;
- *i.r., la adulţi,* 1g de 2-3 ori /zi; la *copii* 7-15 ani, 0,375 g de 1-3 ori /zi, 3-7 ani, 0,25 g de 1-2 ori/zi; 1-3 ani, 0,125 g de 1-3 ori/zi; 6-12 luni, 0,06 g de 2-3 ori/zi); 0-6 luni, 0,04 g de 1-3 ori/zi;
- *i.m., la adult,* 1 g de 1-2 ori /zi.

O posologie pediatrică, corelată pe intervale mai mici de vârstă, este prezentată **în tabelul I.21.**

Monitorizare: funcţia hepatică, periodic, în tratament de lungă durată.

TABELUL I. 21

Posologia acetaminofenului (paracetamol) la copii (datele după Lippincott's Nursing Drug Guide, 1996)

Vârsta	*Doza (mg)/1**	*Vârsta*	*Doza (mg)/1**
0-3 luni	40	4-5 ani	240
4-11 luni	80	6-8 ani	320
1-2 ani	120	9-10 ani	400
2-3 ani	160	11 ani	480

* Nr. de doze/24h = 4 (max.5)

16. ANTIMIGRENOASE

16.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE ŞI FARMACOLOGICE

16.1.1. Baze fiziopatologice

Migrena este un tip particular de cafalee vasculară pulsatilă, frecvent unilaterală, repetitivă, a cărei etiopatogenie este încă incomplet cunoscută. Se estimează că un procent de 10-20% din populaţie suferă de migrenă (Perutka S. J. 1996). Au fost emise următoarele teorii:

- ***Teoria vasculară*:** Tulburări vasospastice însoţesc atacurile migrenoase. Vasoconstricţia cerebrală survine în faza prodromală şi este urmată de vasodilataţie plegică pulsatilă în faza de cefalee (Wolff, 1940, 1987; cit. Goodman&Gilman, 1996). Corespunzător, debitul sanguin este redus şi respectiv crescut (Lance, 1981; cit. Goodman&Gilman, 1996). În faza de debut a migrenei (faza prodromală) se instalează vasoconstricţia arterelor intra- şi extracraniene; are loc agregarea plachetară, cu eliberare de 5-HT, care intensifică vasoconstricţia. Scăderea fluxului sangvin produce hipoxie şi acidoză, cu creşterea sensibilităţii nociceptorilor. Faza de cefalee propriu-zisă este caracterizată de vasodilataţia pulsatilă a arterelor intra- şi extracraniene, în special a arterei carotide, pe fondul epuizării excesului de 5-HT, conducând la stimularea terminaţiilor nervoase arteriale.
- ***Teoria anomaliilor în transmisia serotoninergică:*** Nivelurile de 5-HT din plasmă şi plachetele sangvine variază în cursul unei crize de migrenă. Nivelurile crescute de 5-HT din faza prodromală potenţeaza vasoconstricţia prin activarea receptorilor 5-HT_{2B} de la nivel vascular. Tot 5-HT este responsabilă de fenomenele inflamatorii, cu creşterea permeabilităţii vasculare şi apariţia infiltratelor perivasculare, precum şi de sensibilizarea nociceptorilor din vase. Scăderea ulterioară a 5-HT, prin epuizare, determină vasodilataţia pulsatilă, cu apariţia durerii.
- ***Teoria depresiei corticale autopropagate*** (Olsen, 1985; cit. Goodman &Gilman, 1996) evidenţiază inhibarea activităţii electrice corticale, ca răspuns la stimuli nocivi.

Tipuri clinice de migrenă (după clasificarea dată de IHS; Goodman&Gilman, 1996)

- ***migrena comună (fară aură)*** – durere pulsatilă, de obicei unilaterală, asociată cu greaţă, vomă, foto- şi fonofobie, poliurie, diaree;
- ***migrena clasică (cu aură)*** – criza dureroasă este precedată de fenomene neurologice prodromale, care poartă denumirea de *aură,* obişnuit vizuale, cu senzaţie de lumină scânteietoare (scotoame scintilante), dar pot implica şi tulburări senzoriale sau motorii, cu parestezii unilaterale;
- ***cefaleea de tip cluster (ciorchine)*** se manifestă prin atacuri de scurtă durată de cefalee unilaterală, extrem de severă, care apar grupat, uneori chiar la aceeaşi oră din zi, pe parcursul câtorva săptămâni, pentru ca apoi să reapară după luni sau ani.

16.1.2. Baze farmacologice

16.1.2.1. Definiţie

Antimigrenoasele sunt substanţe medicamentoase folosite în tratamentul acut al migrenei (calmarea crizei dureroase) sau în profilaxia crizelor.

16.1.2.2. Clasificare

În funcţie de mecanismele de acţiune şi criteriul farmacoterapeutic, antimigrenoasele se clasifică astfel:

a) Antimigrenoase folosite în criza de migrenă:

- Agonişti parţiali şi antagonişti neselectivi ai receptorilor adrenergici alfa (alfa-1 şi alfa-2) şi serotoninergici 5-HT1: alcaloizi peptidici din cornul secarei şi derivaţi dihidrogenaţi (ergotamina, dihidroergotamina);

- Agonişti serotoninergici selectivi ai autoreceptorilor presinaptici 5-HT_{1D} şi 5-HT_{1B}: triptani (sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan, rizatriptan);

b) Antimigrenoase folosite profilactic:
- antagonişti serotoninergici (metisergidă, ciproheptadin, oxetoron);
- antidepresive triciclice (amitriptilină, nortriptilină);
- IMAO (fenelzină, izocarboxazid);
- blocante ale canalelor de calciu (fenelzină, verapamil, diltiazem, nifedipina, nimodipina);
- β blocante adrenergice (propranolol, timolol, atenolol, metoprolol);
- simpatolitice agonişti α_2 presinaptici (clonidina).

16.1.2.3. Farmacodinamie

Ipoteze privind mecanismul de acţiune al antimigrenoaselor de criză:

În patogenia migrenei, se consideră că evenimente declanşatoare necunoscute conduc la dilatarea anastomozelor arteriovenoase carotidiene intracraniene. 4/5 din sângele transportat de carotidă este şuntat prin aceste anastomozări, către pielea capului şi urechi, îndepărtând sângele din patul capilar, cu apariţia ischemiei cerebrale şi a hipoxiei. Antimigrenoasele închid această şuntare prin vasoconstricţia anastomozelor şi restabilesc fluxul sangvin normal în teritoriul intracranian, acţionând în principal asupra receptorilor presinaptici 5-HT_{1D} sau/şi 5-HT_{1B} (Boer şi colab.,,1991; cit. Goodman&Gilman, 1996).

Receptorii 5-HT_{1D} şi 5-HT_{1B} funcţionează ca receptori presinaptici, autoreceptori, ce controlează eliberarea în fantă a 5-HT şi a altor neuromediatori proinflamatori. Stimularea lor conduce la scăderea elibrării în fantă a 5-HT. Sunt receptori situaţi la nivelul terminaţiei axonale presinaptice, a căror activare conduce la inhibarea AC, cu scăderea AMP_C. Antimigrenoasele, agonişti ai acestor receptori 5-HT_{1D} şi 5-HT_{1B}, pot inhiba eliberarea 5-HT şi a altor neuromediatori proinflamatori, în fantele sinaptice şi în teritoriul perivascular (Moskowitz 1992).

Cu cât selectivitatea pentru receptorii 5-HT_{1D} este mai mare, cu atât creşte specificitatea acţiunii; astfel, triptanii, care sunt agonişti selectivi ai receptorilor 5-HT_{1D}, sunt antimigrenoase eficace, cu mai puţine reacţii adverse faţă de alcaloizii din ergot (Tabelul I.22)

TABELUL I.22

Afinitatea dihidroergotaminei şi sumatriptanului pentru receptorii serotoninergici, adrenergici şi dopaminergici şi selectivitatea pentru receptorii 5-HT_{1D} (datele după Peroutka S. J., 1996)

Receptori	*Ki (nM)**	
	Dihidroergotamina	*Sumatriptan*
Serotoninergici		
5-HT1D	0,55	6,7
5-HT1A	0,83	120
5-HT1B	6,2	35
5-HT1E	8,8	920
5-HT2C	39	> 10000
5-HT2A	78	> 10000
5-HT3	> 10000	> 10000
Adrenergici		
alfa-1	6,6	> 10000
alfa-2	3,4	> 10000
beta	960	> 10000
Dopaminergici		
D1	700	> 10000
D2	98	> 10000
Alţi receptori		
muscarinici	> 10000	> 10000
benzodiazepinici	> 10000	> 10000

* Ki (nM) = puterea de competiţie cu radioliganzii pentru receptorii umani clonaţi

16.1.2.4. Farmacoterapie

Farmacoterapia migrenei se face *în trepte,*, în funcţie de intensitatea şi frecvenţa crizelor.

- **Migrena uşoară** (cefalee pulsatilă ocazională, cel mult un atac pe lună, ce durează 4-8 ore şi nu împiedică desfăşurerea activităţii bolnavului):
  - analgezice-antipiretice, singure sau în combinaţii (acid acetilsalicilic, paracetamol, ibuprofen, naproxen) ± barbiturice cu durată scurtă sau medie (butalbital) ± cofeină ± vasoconstrictor simpatomimetic;
  - antiemetice pentru combaterea stării de vomă ce poate însoţi migrena (metoclopramid, proclorperazina, prometazina, dimetinden).
- **Migrena moderată** (atacuri moderate sau severe, cel puţin o dată pe lună, cu durată 4-24 de ore, însoţite de greaţă şi vomă, care împiedică desfăşurarea normală a activităţii subiectului):
  - combinaţii de analgezice-antipiretice ± opioide slabe (codeina);
  - alcaloizi din secara cornută şi derivaţi (ergotamină, dihidroergotamină);
  - triptani (sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan, rizatriptan);
  - antiemetice.
- **Migrena severă** (mai mult de 3 crize pe lună, ce durează mai mult de 12 ore, asociate cu greaţă şi vomă intense, şi care incapacitează bolnavul) – ***se face tratament acut şi profilaxie a crizelor.***

Tratamentul acut al crizelor severe se face, ca şi în cazul crizelor moderate, cu alcaloizi din secara cornută şi derivaţi hidrogenaţi (ergotamină, dihidroergotamină), triptani, antiemetice. *Eficacitatea este cu atât mai mare cu cât administrarea acestora se face mai precoce (în faza prodromală sau la începutul crizei dureroase).*

Tratametul profilactic al crizelor severe se poate face cu unul din medicamentele prezentate în cadrul clasificării; pentru a i se putea aprecia eficacitatea, administrarea trebuie să se facă 6-12 săptămâni. Se continuă aproximativ 6 luni, cu procente bune de reuşită.

Farmacoterapia trebuie strict individualizată. Analgezicele-antipiretice se administrează la debutul crizei dureroase şi apoi la fiecare 3-4 ore, până la calmarea durerii. Dozele medii eficace în criza de migrenă sunt următoarele: paracetamol 650 mg, AAS 650 mg, ibuprofen 400-800 mg.

De remarcat că există factori favorizanţi sau declanşatori ai migrenei, pe care bolnavii trebuie să-i cunoască şi să-i evite: alcool (vin roşu), alimente (ciocolată, unele brânzeturi), tulburările de somn, altitudinea înaltă, schimbările de presiune atmosferică, schimbările de fus orar, stres, etc.

16.2. ANTIMIGRENOASE ÎN TRATAMENTUL CRIZEI DE MIGRENĂ

În migrenă, vasoconstricţia mediată adrenergic (prin mecanism agonist la nivelul receptorilor α_1) şi serotoninergic determină închiderea anastomozelor arteriovenose, scade amplitudinea pulsaţiilor arterei carotide, scade fluxul sangvin extracranian, restabilind astfel circulaţia şi îndepărtând durerea. Blochează extravazarea plasmei, scăzând astfel fenomenele inflamatorii. Acţiunea antimigrenoasă se pare că se datorează în special stimulării receptorilor 5-HT_{1D} şi 5-HT_{1B}.

Triptanii sunt agonişti selectivi al receptorilor 5-HT_{1D}.

16.2.1. Alcaloizi din cornul secarei

Reprezentanţi: ergotamina şi dihidroergotamina.

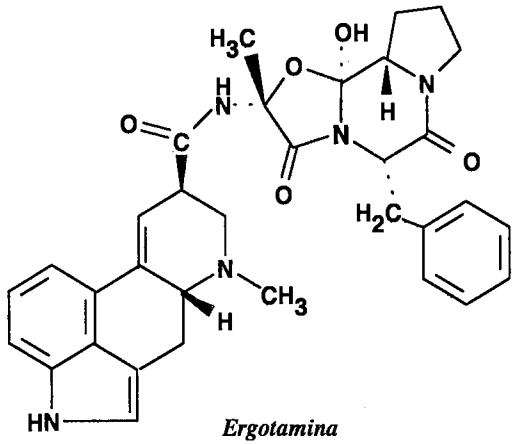
Fdin.:

Alcaloizii peptidici din cornul secarei se comportă ca agonişti parţiali sau ca antagonişti ai receptorilor adrenergici, serotoninergici şi dopaminergici, în funcţie de substanţă, doză, ţesut. Din cauza acestei lipse de specificitate, prezintă o varietate de acţiuni farmacodinamice.

Ergotamina (alcaloid peptidic natural) şi dihidroergotamina (derivat de semisinteză dihidrogenat), utilizate în tratamentul migrenei, sunt agonişti parţiali şi antagonişti adrenergici alfa (alfa-1 şi alfa-2) şi agonişti parţiali şi antagonişti serotoninergici neselectivi 5-HT_1 (cu afinitatea cea mai mare pe subtipul 5-HT_{1D}).

Ergotamina se comportă la nivelul vaselor sangvine mai ales ca agonist parţial adrenergic şi serotoninergic, fiind eficace în crizele de migrenă. Dihidroergotamina se comportă atât ca agonist parţial cât şi ca antagonist adrenergic şi serotoninergic. De accea poate fi eficace atât în crize cât şi în profilaxia crizei.

Efectul secundar vomitiv se datorează mecanismului agonist dopaminergic D_2 (mai puternic la ergotamină şi mai slab la dihidroergotamină).



Ergotamina

Fig. I.50. Structura chimică a ergotaminei, alcaloid peptidic din ergot, antimigrenos

ERGOTAMINA

Str. chim.: alcaloid natural din *cornul secarei (ergot)*, în structura căruia acidul lisergic este legat de o peptidă triciclică.

Fcin.:

- Bd. p.o. foarte mică (mai puţin de 1%), datorită metabolizării intense la primul pasaj intestinal şi hepatic; prin asociere cu cafeina, îi creşte disponibilitatea pentru absorbţie;
- absorbţie bună după administrare intrarectală şi intramusculară, cu Bd. medie (aprox. 50%);
- metabolizare hepatică, cu excreţie predominant biliară;
- T1/2 scurt (cca. 2 ore).

Fdin.:

- vasoconstricţie carotidiană de durată (cca. 24 h), cu scăderea distensiei algice a arterelor intra- şi extracraniene (efecte alfa-1 adrenergice şi 5-HT1);

- vasoconstricţie arteriolară şi venoasă; la concentraţii plasmatice mari determină creşterea presiunii arteriale (efecte alfa-1 adrenergice);
- ocitocic (efect alfa-1 adrenergic).

Ftox.:

- greaţă şi vomă (prin stimulare directă a centrului vomei), cu atât mai neplăcute cu cât acestea sunt deja prezente în tabloul simptomatic al migrenei;
- tulburări ischemice, datorită vasoconstricţiei intense; dureri precordiale, datorate vasospasmului coronarian;
- cefalee de rebound, la administrare repetată mai multe zile consecutiv;
- fenomene de ergotism la supradozare.

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţii: în criza de migrenă; administrarea se face cât mai aproape de debutul crizei sau în perioada prodromală, sub formă de tartrat.

Posologie:

- p.o., iniţial 1-2 mg, apoi 1 mg la fiecare 30 minute (max. 6 mg/zi şi 10-12 mg/săptămână); asocierea cu cafeina îi creşte biodisponibilitatea;
- i.r., supozitoare, iniţial 1-2 mg, repetat la o oră (max. 4 mg pe zi şi 10 mg/săptămână);
- s.l., iniţial 2 mg, repetat la 30 minute (max. 6 mg/zi şi 10 mg/săptămână);
- i.m, 0,5 – 1,5 mg o dată (max. 3 mg/săptămână).

Asocierea cu cafeina (100 mg) permite reducerea dozei de ergotamină prin creştera biodisponibilităţii.

Fepid.:

CI:

- sarcină, perioada obstetricală;
- afecţiuni vasculare obliterante şi spastice;
- cardiopatie ischemică;
- HTA;
- boli hepatice şi renale.

DIHIDROERGOTAMINA

Fdin.:

- vasoconstricţia este pronunţată în teritoriul venos.

Fter. şi Fgraf.:

- se foloseşte mesilatul (metansulfonatul).

Posologie: i.m. sau i.v., 0,5-1 mg (max.2 mg/zi şi 6 mg/săptămână);

Se poate folosi şi profilactic, p.o., 1-2 mg de 3 ori pe zi.

16.2.2. Triptani

Reprezentanţi: sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan, rizatriptan.

Str. chim.: derivaţi de indolamină.

Fdin.:

Agonişti selectivi ai autoreceptorilor presinaptici 5-HT_1 (preponderent 5-HT_{1D} şi 5-HT_{1B}), cu restabilirea fluxului sangvin intracranian normal şi cu diminuarea fenomenelor inflamatorii de care e responsabilă 5-HT. Nu interacţionează cu alţi receptori serotoninergici, dopaminergici, adrenergici, colinergici sau GABA-ergici.

Fter.:

Triptanii reprezintă medicaţia majoră în crizele de migrenă rebele.

Avantajul terapeutic este reprezentat de combaterea fenomenelor de greaţă şi vomă, pe care derivaţii din ergot le potenţează.

Fgraf.:

Potenţa efectului antimigrenos diferă în grupa triptanilor, crescând în ordinea: sumatriptan, rizatriptan, zolmitriptan, naratriptan (potenţa relativă faţă de sumatriptan, notat cu potenţa 1, fiind mai mare de aprox. 3, 10 şi respectiv 20 de ori).

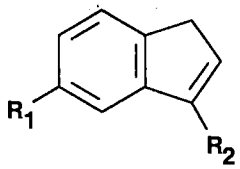
Fepid.:

CI grupei:

- cardiopatie ischemică şi antecedente de IAM, datorită potenţialului de a produce spasm coronarian pe fondul vasoconstricţiei intense;
- HTA medie şi severă;

Interacţiuni:

- NU se asociează cu antimigrenoase din ergot, din cauza potenţării vasoconstricţiei şi apariţiei accidentelor ischemice;
- Sunt CI asocierile în cadrul grupei, din cauza potenţării efectului vasoconstrictor;
- NU se asociează cu IMAO (care le inhibă metabolizarea, cu creşterea concentraţieie plasmatice) sau cu SSRI;
- Asocierea cu propranolol şi alte beta blocante conduce la creşterea concentraţiilor plasmatice de triptani, prin competiţia pentru sistemele enzimatice responsabile de metabolizare.



Denumirea	R_1	R_2
Naratriptan	$H_3C-NH-SO_2-(CH_2)_2-$	$-N-CH_3$
Rizatriptan	$-N-CH_2-$	$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$
Sumatriptan	$H_3C-NH-SO_2-CH_2-$	$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$
Zolmitriptan	$-CH_2-$	$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$

Fig. I.51. Structurile chimice ale unor antimigrenoase triptani

SUMATRIPTAN

Fcin.:

- Bd. crescută după administrare s.c.;
- doze mai mari pentru administrarea p.o., deoarece Bd. este scăzută (14-22%) datorită unui efect înalt al primului pasaj hepatic şi absorbţiei rapide, dar incomplete;
- metabolizare hepatică, catalizată de MAO-A;
- eliminare prin urină, majoritar sub formă de metaboliţi;
- T1/2 foarte mic (*aprox. 2 h*).

Ftox. :

- relativ bine suportat;
- risc de spasm coronarian;
- unele efecte neplăcute trecătoare: congestie, acufene, gust rău.

Fter.:

Indicaţii: tratamentul acut al crizelor migrenoase cu şi fără aură, al cefaleei în ciorchine şi al altor celfalei vasculare; înlătură durerea, precum şi greaţa, foto- şi fonofobia.

Posologie:

- p.o., 25-50 mg, repetat la 2 ore (max. 100 mg/24 h);
- s.c., 6 mg (max. 12 mg/24 h).

Reguli privind farmacografia corectă:

- se administrează precoce, la primele semne ale crizei de migrenă;
- nu se repetă doza în timpul aceleiaşi crize;
- se poate repeta doza numai dacă prima doză a fost eficace şi atacul acut se repetă.

Fepid.:

***CI*:**

- administrarea i.v., deoarece poate produce spasm coronarian;
- boli ischemice coronariene, cerebrale şi periferice;
- HTA.

Monitorizare: oftalmologică a fundului de ochi (este posibilă acumularea în ţesuturile încărcate în melanină şi poate produce opacitate corneeană, efecte puse în evidenţă la animalele de laborator) (Stroescu V., 2001).

Interacţiuni:

Nu se asociează cu antimigrenoase din ergot, din cauza potenţării vasoconstricţiei, cu posibile accidente ischemice coronariene.

Nu se asociează cu IMAO (care îi inhibă metabolizarea) sau cu SSRI (deoarece se potenţează efectele de tip serotoninergic).

NARATRIPTAN

Fcin.:

Triptanul cu cea mai bună Bd. după administrare p.o. (60% - 70%)

Fdin.:

- afinitate mare pentru receptorii $5\text{-}HT_{1B}$.

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţii: tratamentul acut al atacurilor migrenoase, cu sau fără aură.

Posologie: p.o., 2,5 mg; după 4 ore se poate repeta doza (max. 5 mg/24 ore).

Fepid.: prezintă *CI* comune grupei.

RIZATRIPTAN

Fcin.:
- Bd. după administrare p.o. (45%) mai bună decât sumatriptanul (14-22%).

Ftox.:
- sedare, vertij;
-dureri toracice şi abdominale;
- palpitaţii.

Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii: tratamentul acut al crizelor de migrenă cu şi fără aură.
Posologie: p.o., 10 mg; se poate repeta după 2 ore (maxim 30 mg/24 ore).
Fepid.: prezintă *CI* caracteristice triptanilor.

ZOLMITRIPTAN

Fcin.:
- Bd. după administrare p.o. (40%), mai bună faţă de sumatriptan (14-22%);
- metabolizare la un metabolit N-demetilat, activ, mai potent decât zolmitriptanul.

Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii: tratamentul acut al crizelor de migrenă cu şi fără aură.
Posologie: p.o., 2,5-5 mg; doza se poate repeta după 2 ore (max. 10 mg/24 ore).
Fepid.: *CI* comune triptanilor.

16.3. ANTIMIGRENOASE ÎN PROFILAXIA MIGRENEI SEVERE

16.3.1. Antagonişti serotoninergici

Reprezentanţi: metisergida, ciproheptadina, oxetoron.

METISERGIDA

Str. chim.: compus de sinteză, derivat amidic al acidului lisergic.

Fcin.:
- absorbţie bună după administrare orală;
- se metabolizează la metilergometrină, puternic ocitocică;
- T1/2 cca. 10 ore.

Fdin.:
- *agonist parţial serotoninergic,* cu acţiune intrinsecă slabă, ceea ce explică comportamentul de agonist-antagonist, în funcţie de doze: agonist la doze mici şi antagonist la doze mari precum şi în prezenţa unor concentraţii crescute de serotonină;
- ca agonist are efect slab vasoconstrictor;
- ca antagonist serotoninergic blochează receptorii 5-HT_{2A} şi 5-HT_{2C} şi protejează faţă de vasoconstricţia şi efectele presoare produse de 5-HT.

Ftox.:
- RA frecvente: greaţă, vomă, diaree;
- tulburări ischemice coronariene şi periferice;
- la administrare îndelungată, *fibroză retroperitoneală, endocardică, pleuropulmonară.*

Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii: tratament de fond al migrenei şi al altor cefalei vasculare severe, refractare la alte tratamente.

Posologie: p.o., iniţial, 1 mg seara; se creşte treptat până la 2 mg de 2-4 ori pe zi, la mese, apoi se scade treptat la doza de întreţinere. Curele au maxim 6 luni, fiind întrerupte de pauze de 1-2 luni.

Fepid.:
- similar cu ergotamina

CIPROHEPTADINA

Fdin.:
- antiserotoninic *(antagonist 5-HT_{2C}),* antihistaminic (antagonist H_1), anticolinergic; orexigen.

Ftox.: somnolenţă; orexie, cu creştere în greutate.
CI: glaucom cu unghi închis.
Fter. şi Fgraf.:
Posologie: p.o., în profilaxia migrenei, 4 mg de 1-4 ori pe zi; de elecţie la copii.

OXETORON

Fdin.:
- antiserotoninic, antihistaminic, antiemetic, analgezic, neuroleptic slab, sedativ.

Fter.:
Indicaţii: migrenă şi alte cefalei vasculare.
Posologie:
- p.o., la culcare, iniţial 120-180 mg/zi, apoi 60-90 mg/zi, mai multe luni.

Precauţii: conducători auto, asociere cu alcool.

16.3.2. Antidepresive triciclice

Reprezentanţi: amitriptilina, doxepina.

AMITRIPTILINA

Fdin.:
Mecanismul acţiunii antimigrenoase este necunoscut, şi independent de acţiunea antidepresivă.

Ftox.: efecte secundare anticolinergice.
CI: glaucom cu unghi închis; adenom de prostată.
Fter.:
Indicaţii: în migrena însoţită de tensiune, 25 mg seara la culcare, crescând până la 100-200 mg.

16.3.3. IMAO

Fdin. Profilaxia migrenei este realizată prin menţinerea unor niveluri endogene crescute de 5-HT şi NA, cu menţinerea tonusului vascular cerebral.

16.3.4. Blocante ale canalelor de calciu

Reprezentanţi: flunarizina, verapamil, nimodipina.
Utilizarea lor ca antimigrenoase în tratament de fond este însoţită de RA frecvente (constipaţie, hTA ortostatică), aşa că folosirea lor pentru această indicaţie este în scădere.

FLUNARIZINA

Propr. fiz.-chim.: lipofilie înaltă.
Fcin:
- absorbţie p.o. rapidă;
- legare de proteinele plasmatice în procent ridicat (aprox. 99%);
- difuziune uşoară prin bariera hematoencefalică;
- biotransformare totală hepatică;
- eliminare majoritară prin bilă;
- T1/2 este lung (cca. 18 zile).

Fdin.:
- antagonist serotoninic şi dopaminic;
- antimigrenos, antivertij;
- acţiunea s-ar datora protejării faţă de supraîncărcarea calcică a neuronilor, care apare în hipoxie.

Ftox. :
- sedare cu somnolenţă:
- tulburări gastointestinale, creşterea greutăţii;
- tulburări extrapiramidale.

Fter. şi Fgraf.:
Indicaţie: tratamentul de fond al migrenei refractare la alte tratamente;
Posologie p.o.: iniţial 10 mg pe zi, apoi 5 mg pe zi sau la 2 zile; tratament de 2-3 luni.
Fepid.:
CI: boala Parkinson.

16.3.5. β blocante

Reprezentanţi: propranolol, metoprolol.
Fdin.:
Nu se cunoaşte exact mecanismul prin care β blocantele acţionează în profilaxia migrenei. Se pare că o condiţie ca β blocantele să fie şi antimigrenoase este să nu aibă acţiune simpatomimetică intrisecă.

PROPRANOLOL

Fdin.:
Acţiunea antimigrenoasă s-ar datora antagonizării vasodilataţiei beta-2 adrenergice şi acţiunii antiagregante plachetare.
Fter. şi Fgraf.:
Posologie p.o.: 20 mg de 4 ori pe zi; doza poate creşte până la 240 mg pe zi.
Monitorizare: TA, frecvenţa cardiacă.
CI: insuficienţă cardiacă decompensată, bloc A-V, astm bronşic.

16.3.6. Simpatolitice agonişti alfa-2 presinaptici

CLONIDINA

Fter. şi Fgraf.:
Indicaţie: migrena de cauze dietetice.
Posologie p.o., 0,025 mg de 2 ori pe zi, până la 0,1 mg de 2 ori pe zi.
Ftox.:
Tratamentul nu se întrerupe brusc, datorită posibilităţii apariţiei hipertensiunii de rebound.
Monitorizare: TA.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. *** - Agenda medicală 2003, Edit. Medicală, Bucureşti, 2003
2. *** Parkinson`s Disease Research Group 1993 – Comparisons of therapeutic effects of levodopa, levodopa and selegiline and bromocriptine in patients with early, mild Parkinson`s disease: three year interim. report, Br. Med. J., 1993, 307, 469-472
3. ADRAC – Tramadol and Serotonin Syndrome, Aust. Adv. Drug React. Bull. 2001, 20, 14.
4. Alexander S.P.H., Mathie A., Peters J.A. – TiPS (Trends in Pharmacological Sciences) Receptor Nomenclature Supplement, 12th Ed., Elsevier, London, 2001, 13-14, 40-41, 44-47, 50-57, 61-64, 77-78
5. Aminoff M.J. – Pharmacologic Management of Parkinsonism & Other Movement Disorders, Chap. 28, în Katzung`s Basic & Clinical Pharmacology, 8th Ed., 2001, 473-474
6. Angel A. – Central neuronal pathways and the process of anaesthesia, Br. J. Anaesth., 1993, 71, 148-163
7. Antohe D. Şt., Varlam H. – Neuroanatomia durerii, în Tratat de Algeziologie (Mungiu O.C., sub redacţia), Ed. Polirom, Iaşi, 2002, 45-63
8. Areosa Sastre A., Sherriff F. – Memantine for dementia, Cochrane Review Abstracts, 2003
9. Arrieta L., Birks J. – Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia, Cochrane Review Abstracts, 2003
10. Atack J.R., Broughton H.B., Pollack S.J. – Inositol monophosphatase – a putative target for Li^+ in the treatment of bipolar disorder, Trends Neurosci., 1995, 18, 343-349
11. Baldessarini R.J. – Drugs and the treatment of psychiatric disorders: Depression and Anxiety Disorders, Chap. 19, în Goodman-Gilman`s Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth ed., 2001, 447-484
12. Baldessarini R.J., Frankenburg F.R. – Clozapine – a novel antipsychotic agent, New Engl. J. Med., 1991, 324, 746-754
13. Baldessarini R.J., Tarazi F.I. – Drugs and the treatment of psychiatric disorders: Psychosis and Mania, Chap. 20, în Goodman-Gilman`s Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth ed., 2001, 485-520
14. Ballinger B.R. – New treatment for depression, Update, 1995, 48, 234-240
15. Benbadis S.R., Tatum W.O. – Advances in the treatment of epilepsy, Am. Fam. Phys., 2001, 64, 91-98
16. Benedetti F. – The opposite effects of the opiate antagonist naloxon and the cholecistokinin antagonist proglumide on placeboanalgesia, Pain, 1996, 64, 535-543
17. Birks J., Flicker L. – Selegiline for Alzheimer`s disease, Cochrane Review Abstracts, 2003
18. Bloom F.E. – Neurotransmission and the CNS, Chap. 12, în Goodman-Gilman`s Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth ed., 2001, 293-320
19. Brodie M.J. – Lamotrigine, Lancet, 1992, 339, 1397
20. Brogden R.N., Goa K.L. – Flumazenil, Drugs, 1991, 42, 1061
21. Busatto G.F., Kerwin R.W. – Perspectives on the role of serotoninergic mechanisms in the pharmacology of schizophrenia, J. Psychopharmacol., 1997, 11, 3-12
22. Calne D.B. – Treatment of Parkinson`s disease, N. Engl. J. Med., 1993, 329, 1021-1027
23. Calo G. et al – Phamacology of nociceptin and its receptor: a novel therapeutic target, Br. J. Pharmacol., 2000, 129, 1261-1283.
24. Charney D.S., Mihic S.J., Harris R.A. – Hypnotics and Sedatives, Chap. 17, în Goodman-Gilman`s Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth ed., 2001, 399-428
25. Chouinard G., Jones B., Remington G., Bloom D., Addington D., MacEwan G.W., Labelle A., Beauclair L., Arnott W.A. – Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients, J. Clin. Psychopharmacology, 1993, 13, 25-40

26. Coelho F., Birks J. – Physostigmine for Alzheimer`s Disease, Cochrane Review Abstracts, 2003
27. Coyle J.T., Puttfarken P. – Oxidative stress, glutamate and neurodegenerative disorders, Science, 1993, 262, 689-695
28. Cristea A. N .– Opioid and adrenergic types of behaviour to stress, Europ. Neuropsycopharmacol., 1993, 3, 446-447
29. Cristea A. N., Negreş S., Morteanu E., Ghinghină C. – Variability of analgesic action of tramadol in behavioural adrenergic and opioid types, Proceedings of the XVth Ed. Of. Balkan Med. Days, Iaşi, 28-30 April 1999; Ed. Cantes, Iaşi, 1999, 220-223
30. Cummings J.L., Frank J.C., Cherry D. – Guidelines for managing Alzheimer`s disease, Am. Fam. Phys., 2002, 11, 2263-2272
31. Dhawan B.N., Cesselin F., Raghubir R. et al. – Classification of opioid receptors, Pharmacol. Rev., 1996, 48, 567-592
32. Dichter M.A., Brodie M.J. – New antiepileptic drugs, N. Engl. J. Med., 1996, 334, 24, 1583
33. Dincă V. – Opioidele la răscruce? Analgezia, Durerea, 2003, 2-3, 2-10
34. Dincă V. – Opioidele la răscruce? Modularea imunităţii, Durerea, 2003, 4, 5-9
35. Doody R.S., Stevens J.C., Beck C., et al. – Practice parameter: Management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, Neurology, 2001, 56, 1154-1166
36. Eisendrath St.J., Lichtmacher J.E. – Patologia psihiatrică, în Tierney L.M., McPhee St.J., Papadakis M.A., Current Medical Diagnosis and Treatment, Mc Graw Hill, Ed. internaţională (Ed. în lb. rom., 2001, Edit. Şt. Medicale, Bucureşti), 843-880
37. Elliott K., Hynansky A., Inturrisi C. E. – Dextrometorphan attenuates and reverses analgesic tolerance to morphine, Pain, 1994, 59, 361-368
38. Evers A.S., Crowder C.M. – General Anesthetics, Chap. 14, în Goodman-Gilman`s Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth ed., 2001, 337-366
39. Flicker L., Grimley E. – Piracetam for dementia or cognitive impairment, Cochrane Review Abstracts, 2003
40. Fordyce E.E., Lansky D., Calsyn D.A., Shelton J.L., Stolor W.C., Rock D.L., Pain, 1984, 18, 1, 53-89; cit. Sandu L., Cum tratăm durerea, Ed. Teora, Bucureşti, 1996
41. Franks N.P., Lieb W.R. – Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia, Nature, 1994, 367, 607-614
42. Ginrich J.A., Caron M.G. – Recent advances in the molecular biology of dopamine receptors, Ann. Rev. Neuroscience, 1993, 16, 299
43. Gram L.F. – Fluoxetine, N. Engl. J. Med., 1994, 331, 20, 134
44. Gutstein H.B., Akil H. – Opioid Analgesics, Chap. 23, în Goodman-Gilman`s Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth ed., 2001, 569-620
45. Hall M., Buckley N. – Serotonin Syndrom, Australian Prescriber, 2003, 26, 3, 62-63
46. Higgins J.P.T., Flicker L. – Lecithin for dementia and cognitive impairment, Cochrane Review Abstracts, 2003
47. Hin`t Veld B.A., Ruitenberg A. et al. – Nonsteroidal Antiinflamatory Drugs and the Risk of Alzheimer Disease, The N. Engl. J. Med., 2003, 345, 1515-1521
48. Hobbs W.R., Rall T.W., Verdoorn T.A. – Hypnotiques et sédatifs, Chap. 17, în Goodman-Gilman`s Pharmacological Basis of Therapeutics, Ninth ed., 1996 (ed. franç.), 367-402
49. Huntington`s Disease Collaborative Research Group – A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington`s Disease chromosomes, Cell, 1993, 72, 971-983; cit. Goodman & Gillman, 2001, 523
50. Karch A.M. – Lippincott`s Nursing Drug Guide, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1996, 59

51. Katzung B. G , Julius D. J. - Histamine, Serotonin,& the Ergot Alkaloids, în Katzung B. G., Basic&Clinical Pharmacology, Ed. Lange Medical Books/ MgGrow-Hill, 2001, 8th Edition, 265-289
52. Katzung B.G. – Special Aspects of Geriatric Pharmacology, Chap. 61, în Katzung`s Basic & Clinical Pharmacology, 8th Ed., 2001, 1040-1041
53. Kaye K. – Trouble with tramadol, Australian Prescriber, 27, 2, 26-27.
54. Kaye K., Theaker N. – Tramadol, a position statement of the NSW Therapeutic Assesment Group, Sept. 2001, cit Kaye K. – Trouble with tramadol, Australian Prescriber, 27, 2, 26-27
55. Laegreid L., Hagberg G., Lundberg A. – The effect of benzodiazepines on the fetus and the newborn, Neuropediatrics, 1992, 23, 18-23
56. Leonard B. E. and Richelson E. – Synaptic effects of antidepressants, în Schizophrenia and Mood Disorders: The New Drug Therapies in Clinical Practice (Buckley P. F. and Waddington J. L., eds.), Butterworth – Heinemann, Boston, 2000, 67-84
57. Lipton S.A., Rosenberg P.A. – Excitatory aminoacids as a final common pathway for neurologic disorders, N. Engl. J. Med., 1994, 330, 613-622
58. Malcangio M., Bowery N. – GABA and its receptors in the spinal cord, Trends Pharmacol. Sci., 1996, 17, 457-462
59. Mandelkov E. – Alzheimer`s disease: The tangled tale of tau, Nature, 2000, 402, 588-589
60. Marcus D. – Treatment of nonmalignant chronic pain, Am. Fam. Phys., 2000, 5, 1331-1345
61. Marshall B.E., Longnecker D.E. – Anesthetiques généraux, Chap. 14, în Goodman-Gilman`s Pharmacological Basis of Therapeutics, Ninth ed., 1996 (ed. franç.), 311-336
62. Mascia M.P. et al, Br. J. Pharmacol, 1996, 119, 1331-1336; cit. în Alexander S.P.H., Mathie A., Peters J.A., TIPS Receptor Nomenclature Supplement, 12th Ed., Elsevier, London, U.K., 2001
63. Mayeux R., Sano M. – Treatment of Alzheimer`s Disease, The N. Engl. J. Med., 1999, 341, 1670-1679
64. McNamara J.O. – Cellular and molecular basis of epilepsy, J. Neurosci., 1994, 14, 3413-3425
65. McNamara J.O. – Drugs Effective in the Therapy of the Epilepsies, Chap. 21, în Goodman-Gilman`s Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth ed., 2001, 521-548
66. Memantine Study Group – Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. N. Engl. J. Med., 2003, 348, 1333-41
67. Mihic S.J., Ye Q, Wick M.J. et al. – Sites of volatile anaesthetic action on GABA-A and glycine receptors, Nature, 1997, 389, 385-389
68. Miller R.G., Mitchell J.D. et al. – Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS) / motor neuron disease (MND), Cochrane Review Abstracts, 2003
69. Missale C. – Dopamine receptors: from structure to function, Physiol. Rev., 1998, 78, 189-225
70. Mitchell J.D., Wokke J.H.J.. Borasio G.D. – Recombinant human insulin-like growth factor I (rhIGF-I) for amyotrophic lateral sclerosis / motor neuron disease, Cochrane Review Abstracts, 2003
71. Moskovitz M. A. – Neurogenic versus vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine, Trends Pharmacol. Sci., 1992, 13, 307-311;
72. Mungiu O.C. – Agonişti şi antagonişti în procesul algezic, la nivel periferic şi spinal, Durerea acută şi cronică, 1997, 2, 10-14
73. Mungiu O.C. – Analgezice, în Tratat de Algeziologie (Mungiu O.C., sub redacţia), Ed. Polirom, Iaşi, 2002, 365-478
74. Mungiu O.C. – Repere fiziologice, în Tratat de Algeziologie (Mungiu O.C., sub redacţia), Ed. Polirom, Iaşi, 2002, 64-95
75. Mutschler E., Derendorf H. – The Nervous System, în Drug Actions. Basic Principles and Therapeutic Aspects, Medpharm Sci. Publ., Stuttgart, 1995, 116-214

76. Mycek M.J., Harvey R.A., Champe P.C. – Secţiunea II şi III (SNV şi SNC), în Lippincott`s Illustrated Reviews Pharmacology, 2nd ed., Lippincott Williams-Wilkins, Baltimore, 1997 (ed. în lb. rom., 2000), 81-150
77. Newmann P.B. et al. – Pain. 1982, 13: 247-252; citT. Gutstein H. B., Akil H., în Goodman-Gilman`s Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth ed., 2001, chap. 23, 589
78. Nussbaum R., Ellis C.E. – Alzheimer`s Disease and Parkinson`s Disease, The N. Engl. J. Med., 2003, 348, 1356-1364
79. Olanow C.W. – MAO-B inhibitors in Parkinson`s disease, Adv. in Neurol., 1993, 60, 666-67
80. Olin J., Schneider L. – Galantamine for Alzheimer`s Disease, Cochrane Review Abstracts, 2003
81. Patrick G.N., Zuckerberg L. and al. – Conversion of p35 to p25 deregulates Cdk5 activity and promotes neurodegeneration, Nature, 2000, 402, 615-622
82. Penninger J.M. – DREAM is a critical transcriptional repressor for pain modulation, Cell, 2002, 108, 31-43; cit. în Tratat de algeziologie (Mungiu O.C., sub red.), Ed. Polirom, Iaşi, 2002, 240
83. Peroutka S. J., McCarty B. G. – Sumatriptan (GR43175) interacts selectively with 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} binding sites, Eur. J. Pharmacol., 1989, 163, 133-136;
84. Peroutka S.J. – Drugs effective in the therapy of migraine, în Goodman&Gilmann's the Pharmacological Basis of Therapeutics, Ed. MgGrow-Hill 1996, 9th Edition, 487-502
85. Perrault G., Morel E., Sanger D.J., Zivkovic B. – Lack of tolerance and physical dependence upon repeated treatment with the novel hypnotic zolpidem, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1992, 263, 298-303
86. Perucca E. – The new generation of antiepileptic drugs: advantages and disadvantages, Br. J. Clin. Pharmacol., 1996, 42, 531-543
87. Pistis M. et al, Br. J. Pharmacol., 1997, 122, 1707-1719; cit. în Alexander S.P.H., Mathie A., Peters J.A., TiPS Receptor Nomenclature Suppl., 12th Ed., Elsevier, London, U.K., 2001
88. Plum F., Posner J. – Bolile neurologice în Cecil - Esenţialul în medicină, Ed. M.A.S.T. 1999, după Cecil Essential of Medicine, 4th Ed., W. B. Saunders Company, 1997, traducere Panea C., Cheroiu I., 818-823
89. Popa C. – Bolile degenerative ale sistemului nervos, Cap. 23, în Neurologie, Ed. Naţional, Bucureşti, 1997, 451-499
90. Price L.H., Heningher G.R. – Lithium in the treatment of mood disorders, N. Engl. J. Med., 1994, 331, 9, 591
91. Pud D., Eisenberg E., Spitzer A., Adler R. – The NMDA receptor antagonist amantadine reduces surgical neuropathic pain in cancer patients: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial, Pain, 1998, 75, 349-354
92. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M. – The CNS, Section 4, în Pharmacology, Fourth Ed., Churchill Livingstone, London, 1999, 464-613
93. Reisberg B., Doody R., Stöffler A. et al. – Memantine in Moderate-to-Severe Alzheimer`s Disease, The N. Engl. J. Med., 2003, 348, 1333-1341
94. Reisine T., Bell G.I. – Molecular biology of opioid receptors, Trends Neurosci., 1993, 16, 506
95. Reisine T., Pasternak G. – Analgésiques opioïdes et leurs antagonistes, Chap. 23, în Goodman-Gilman`s Pharmacological Basis of Therapeutics, Ninth ed., 1996 (ed. franç.), 529-562
96. Rosen D.R., Siddique T., Petterson D şi colab. – Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis,.Nature, 1993, 362, 59-62 şi 1993, 364, 362
97. Rudolph E. et al. – $GABA_A$ receptor subtypes; dissecting their pharmacological function, Trends Pharmacol. Sci., 2001, 22, 188-194

98. Sandu L. – Cum tratăm durerea, Ed. Teora, Bucureşti, 1996, 49-91, 172-187
99. Scott A. K, Sumatriptan clinical pharmacokinetics, Clin. Pharmacokinet. 27:337-44, 1994
100. Scott H.D., Laake K. – Statins for the prevention of Alzheimer`s disease, Cochrane Review Abstracts, 2003
101. Seeman P., Guan H-C., Van Tol H.H.M. – Dopamine D_4 receptors elevated in schizophrenia, Nature, 1993, 365, 441-445
102. Selkoe D.J. – Alzheimer`s disease: genotypes, phenotype and treatments, Science, 1997, 275, 630-631
103. Selkoe D.J. – Physiological production of the β-amyloid protein and the mechanism of Alzheimer`s disease, Trends Neurosci., 1993, 16, 403-409
104. Sibley D.R., Monsma F.L. – Molecular biology of dopamine receptors, Trends. Pharmacol. Sci., 1992, 13, 61
105. Sieghart W. – GABA-A receptors: modulated by multiple drug-binding sites, Trends Pharmacol. Sci., 1992, 13, 446-450
106. Silverstone T. – Appetite suppressants, Drugs, 1992, 43, 820
107. Song F., Freemantle N., Sheldon T.A. et al. – Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of efficacy and acceptability, Br. Med. J., 1993, 306, 683-687
108. Standaert D.G., Young A.B. – Treatment of CNS Degenerative Disorders, Chap. 22, în Goodman-Gilman`s Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth ed., 2001, 549-568
109. Stanley T. H., Ashburn M. A. – J. Pain Symptom Manage, 1992, 7, 163-171; cit. Mungiu O.C., în Tratat de Algeziologie, 2002, Polirom, Iaşi, 386
110. Stein C., Yassouridis A. – Peripheral morphine analgesia, Pain, 1997, 71, 119-121
111. Stein F.H. – The control of pain in peripheral tissue by opioids, N. Engl. J. Med., 1995, 332, 25, 1685
112. Stein M.B., Uhde T.W. – Biology of anxiety disorders, in the American Psychiatric Textbook of Psychopharmacology, 2nd ed. (Schatzberg A.F., Nemeroff C.B. eds), Am. Psych. Press, Washington D.C., 1998, 609-628
113. Stern M.B. – Contemporary approaches to the pharmacotherapeutic management of Parkinson`s disease, Neurology, 1997, 49, suppl. 1, S 2-9
114. Stroescu V. – Bazele farmacologice ale practicii medicale, ed. a VII-a, Edit. Medicală, Bucureşti, 2001, 890-915, 931-1121
115. Tabet N., Birks J. et al. – Vitamin E for Alzheimer`s disease, Cochrane Review Abstracts, 2003
116. Tabet N., Feldmand H. – Ibuprofen for Alzheimer`s disease, Cochrane Review Abstracts, 2003
117. Tabet N., Feldmand H. – Indomethacin for the treatment of Alzheimer`s disease patients, Cochrane Review Abstracts, 2003
118. Tansey M. J. B., Pilgrim A. J., Martin P. M. – Long-term experience with sumatriptan in the treatment of migraine, Eur. Neurol., 1993, 33, 310-315
119. Thomson A.H., Brodie M.J. – Pharmacokinetic optimisation of anticonvulsivant therapy, Clin. Pharmacokinet., 1992, 23, 216
120. Traber J., Glaser T. – 5-HT_1A receptor – related anxiolytics, Trends Pharmacol. Sci., 1987, 8, 432-437
121. Trujillo K.A. , Akil H. – Inhibition of morphine tolerance and dependence by NMDA receptor antagonist MK-801, Science, 1991, 251: 85-87
122. Upton N. – Mechanisms of action of new antiepileptic drugs: rational design and serendipitous findings, Trends Pharmacol. Sci., 1994, 456-463
123. Van Tol H.H., Bunzow J.R., Guan H.C., Sunahara R.K., Seeman P.K., Niznik H.B., Civelli O. – Cloning of the gene for a human dopamine D_4 receptor with affinity for the antipsychotic clozapine, Nature, 1991, 350, 610-614

124. van Vugt J.P.P., Roos R.A.C. – Huntington's disease. Options for controlling symptoms, CNS Drugs, 1999, 11(2), 105-23
125. Welch K. M. A. – Drug therapy of migraine, N. Engl. J. Med., 1993, 329, 1476-1483;
126. Wilczak N., de Vos R.A., De Keyser J. – Free Insulin-like Growth Factor (IGF)-I and IGF Binding Proteins 2,5 and 6 in Spinal Motor Neurons in Amyotrophic Lateral Sclerosis, Lancet, 2003, 361, 1007-1011
127. Workman E.A., Short D.D. – Atypical antidepressants vs. imipramine in the treatment of major depression: a meta-analysis, J. Clin. Psychiatry, 1993, 54, 5-12
128. Yocca F.D. – Neurochemistry and neurophysiology of buspirone and gepirone: interactions at presynaptic and postsynaptic 5-HT_{1A} receptors, J. Clin. Psychopharmacology, 1990, 10 Suppl. 3, 6S-12S

II. FARMACOLOGIA SISTEMULUI NERVOS SOMATIC

Secţiunea

1. ANESTEZICE LOCALE

1.1. BAZE ANATOMO-FIZIOLOGICE ŞI FARMACOLOGICE

1.1.1. Baze anatomo-fiziologice

1.1.1.1. Sistemul nervos periferic

Este constituit din:
- nervi spinali, 31 perechi;
- nervi cranieni, 12 perechi.

Nervii spinali: sunt nervi micşti, fiind formaţi din fibre aferente (senzitive), eferente (motorii şi secretorii), atât somatice, cât şi vegetative.

Nervii cranieni: sunt nervi: senzitivi, motori şi micşti, având sau nu fibre vegetative.

Fibrele senzitive sunt în general dendrite.

Fibrele motorii sunt axoni.

Fibra nervoasă este constituită din: axoplasmă şi axolemă.

Tecile fibrelor nervoase:
- teaca de mielină, cu structură lipoidică şi rezistenţă electrică mare, are rol izolator electric;
- teaca lui Schwan, formată din celule gliale, este secretoare de mielină;
- teaca lui Henle este o teacă conjunctivă.

După grosimea tecii de mielină, fibrele se împart în:
- fibre mielinice;
- fibre amielinice Remark (cu o teacă de mielină foarte subţire).

Teaca de mielină este întreruptă din loc în loc, la nivelul nodurilor Ranvier.

Structura unui nerv:
- fibrele mielinice sau amielinice, înconjurate de tecile Schwan şi Henle, sunt dispuse paralel în pachete, constituind fascicule de fibre;
- fasciculele sunt separate între ele prin ţesut conjunctiv, în care se află vasele de sânge ale nervului;
- nervul este înconjurat de ţesut conjunctiv.

Trunchiurile nervoase sunt nervi de diametru mare.

1.1.1.2. Excitabilitatea şi conductibilitatea nervoasă

Excitabilitatea este proprietatea celulei vii, de a recepta semnale şi de a reacţiona adecvat. Celula nervoasă prezintă excitabilitate superioară celorlalte tipuri de celule (musculare, secretorii).

Conductibilitatea nervoasă este proprietatea de autopropagare a excitabilității și respectiv, a depolarizării membranei celulare și a potențialului de acțiune (PA), prin curenți circulari Herman.

Curenții circulari Herman sunt reprezentați de mici curenți locali circulari, creați de diferența de potențial membranar dintre regiunea excitată a membranei și regiunea neexcitată imediat următoare.

Viteza de propagare a PA este în corelație cu tipul de conductibilitate nervoasă, ce depinde de prezența sau absența tecii de mielină. Conducerea PA este:

- continuă în fibrele nervoase nemielinizate și se desfășoară cu viteze mici (0,5-15 m/s în cazul fibrelor vegetative nemielinizate);
- "saltatorie" (prin salturi de la un nod Ranvier la următorul), în fibrele nervoase mielinizate; conducerea saltatorie realizează viteze mari (peste 120 m/s, în cazul axonilor mielinizați).

Excitația și conducerea (transmisia) sunt procese informaționale cu substrat electrochimic reprezentat de mișcările ionice transmembranare (teoria ionică a transferului excitației).

Organizarea celulară specială ce stă la baza și face posibilă excitabilitatea și conductibilitatea, constă în următoarele:

- echilibrul membranar instabil, specific stării de repaus celular, este realizat de diferența de concentrație a ionilor pe fețele intra- și extracelulară, diferență ce imprimă polarizarea membranei în starea de repaus celular (sarcini electrice + în afară și – în interior) și crează o diferență de potențial transmembranar, denumită *potențial membranar de repaus* (PR); PR este negativ și variază în limitele de la -60 la -75 mV;
- concentrarea diferită a ionilor (Na^+ și Cl^- extracelular, iar K^+ intracelular) este menținută pasiv prin forțele electrostatice ce se opun efluxului de K^+ (concentrația mare de Na^+ extracelular și concentrația înaltă a anionilor organici intracelulari), dar mai ales activ, cu consum de energie celulară, prin activitatea sistemelor de transport activ reprezentate de *ATP-azele Na^+/K^+ (pompe ionice = pompe electrogenice)*, ce consumă energia dată de ATP pentru a transporta extracelular 3 Na^+ și intracelular 2 K^+; aceste pompe se opun egalizării concentrațiilor ionice extra- și intracelulare (adică morții celulare prin anularea excitabilității), posibilă prin mișcarea pasivă a ionilor în sensul gradientelor electrochimice, la nivelul canalelor ionice fără poartă (canale de fugă);
- echilibrul ionic membranar instabil concretizat în polarizarea membranei celulare în repaus, stă la baza excitabilității celulei vii, permițând reacția celulară la un stimul (semnal), prin depolarizarea membranei (inversarea sarcinilor electrice) și apariția *potențialului de activitate (PA)*, care este pozitiv, variind în limitele de la + 40 la + 50 mV (durata sutimi-zecimi de ms);
- *depolarizarea membranei celulare* este consecința schimbării rapide a distribuției ionilor, datorită influxului masiv al cationului Na^+, ca urmare a deschiderii canalelor ionice de Na^+ sensibile la voltaj, cu modificarea permeabilității membranei celulare; canalele ionice de Ca^{2+} dependente de voltaj sunt deschise după depolarizare, permitând influxul de Ca^{2+} și declanșarea proceselor de activare celulară;
- *perioada refractară*, instaurată după depolarizare, cuprinde perioada refractară absolută (de cca 2 ms, în care membrana este neexcitabilă pentru orice stimul) și perioada refractară relativă (în care excitabilitatea este foarte scăzută); perioada refractară corespunde cu perioada de inactivare a canalelor ionice sodice, după activarea lor de către PA;
- *repolarizarea membranei*, cu restaurarea rapidă a PR, are loc ca urmare a scăderii rapide a permeabilității membranei pentru Na^+ și creșterii permeabilității pentru K^+; echilibrul ionic membranar instabil de repaus este astfel restabilit, redând membranei proprietatea de a fi excitabilă la un nou semnal.

Canalele ionice dependente de voltaj reprezintă un element esențial în structura membranei celulare, realizând permeabilitatea membranară diferită în stările de repaus, activitate și inhibiție celulară, corespunzătoare cu polarizarea, depolarizarea și respectiv hiperpolarizarea membranară.

Canalele ionice activate de voltaj pot fi modulate de semnale medicamentoase în sensul deschiderii sau închiderii. Exemple: anestezicele locale, ce închid canalele de Na^+ neuronale și blochează excitabilitatea și conductibilitatea nervoasă; antiaritmicele grupa I, ce închid canalele de Na^+ miocardice și blochează conductibilitatea în fasciculul His și excitabilitatea în miocardul contractil. (A se vedea structura canalelor ionice dependente de voltaj la N.B.: Cristea A. N., 1998, cap. 6).

1.1.2. Definiție

Anestezicele locale sunt medicamentele care administrate local, în anumite concentrații, în apropierea unor formațiuni nervoase, blochează reversibil formarea sau conducerea influxului nervos în teritoriul afectat, producând pierderea sensibilității dureroase, uneori și cu paralizie musculară locală.

Anestezicele locale nu produc pierderea cunoștinței.

1.1.3. Clasificare

Structura chimică cuprinde 3 părți:

- gupare hidrofilă (aminică);
- grupare lipofilă (radical aromatic);
- lanț intermediar, anesteziofor.

Lanțul intermediar anesteziofor este de două tipuri:

- *ester* (procaină, tetracaină, oxibuprocaina, cloroprocaină, proparacaină, benzocaină, cocaină);
- *amidă* (lidocaină, bupivacaină, levobupivacaină, mepivacaină, prilocaină, articaină, ropivacaină, etidocaină).

Clasificarea funcție de proveniență și structura chimică:

a) Esteri:
  - Naturali (cocaina);
  - De sinteză: derivați ai acidului p-aminobenzoic:
    - esteri bazici (procaina, tetracaina, oxibuprocaina, cloroprocaina, proparacaina);
    - esteri alchilici (benzocaina = anestezina = etoform);

b) Amide de sinteză:
  - derivați ai acetanilidei (lidocaina, bupivacaina, levobupivacaina, mepivacaina, prilocaina, articaina, ropivacaina, etidocaina).

Proparacaina (= proximetacaina) este exclusiv anestezic local de suprafață (în oftalmologie).

1.1.4. Farmacocinetică

Anestezicele locale sunt baze organice insolubile în apă și solubile în lipide.

Sărurile (clorhidrații) sunt hidrosolubile, au pH neutru sau slab acid și sunt utilizate pentru prepararea soluțiilor cu anestezice.

1.1.4.1. Etapele locale parcurse

De la administrarea unei soluţii cu anestezic local până la atingerea locului de acţiune (fibra nervoasă) şi apariţia efectului, sunt parcurse:

a) - difuziunea soluţiei în ţesutul din jurul injecţiei;
b) - hidroliza sării, în mediul tisular slab alcalin, cu apariţia bazei liposolubile; hidroliza nu are loc în mediul acid existent într-un focar inflamator, unde efectul anestezic local este redus;
c) - difuziunea anesteziculuisub formă de bază liposolubilă, în nerv;
d) - stabilizarea membranei fibrei nervoase (hiperpolarizare), cu împiedicarea depolarizării şi conducerii impulsului nervos.

În organism anestezicele locale se găsesc în două forme, nedisociată şi disociată:

- *forma nedisociată (aminică)* este liposolubilă şi difuzează uşor în membrana fibrei nervoase, stabilizând-o;
- *forma disociată (cationică, cu amoniu cuaternar)* este hidrofilă şi interacţionează preferenţial cu canalele de Na^+, fixându-se pe situsuri specifice aflate în partea internă a canalelor şi membranei şi închizându-le în partea internă; canalele de sodiu intră astfel în stare inactivă şi în perioadă refractară prelungită.

Anestezicele locale fiind baze cu pKa ~ 7,5-9, la pH-ul fiziologic slab alcalin (7,4), forma disociată se va afla în cantitate mai mare (conform ecuaţiei Henderson - Hasselbach).

Proporţia de formă nedisociată lipofilă este mai mare cu cât valoarea pKa este mai mică, ordinea descrescătoare fiind următoarea: procaină (8,9), cloroprocaină (8,7), tetracaină (8,5), bupivacaină (8,1), prilocaină (7,9), lidocaină (7,9), etidocaină (7,7), mepivacaină (7,6).

1.1.4.2. Etapele farmacocinetice

Absorbţia în circulaţia generală, cu dispariţia efectului anestezic local, are viteză mai mare, în următoarele situaţii:

- soluţii concentrate, în volum mare (*risc toxic crescut*);
- anestezicul local are efect vasodilatator (ex. procaina);
- aplicare pe mucoase congestionate;
- ţesut bogat vascularizat.

Absorbţia după rahianestezie este redusă, dar este semnificativă după anestezia epidurală.

Transportul în sânge se face în formă liberă şi legată, în proporţii diferite; procentul de legare de proteinele plasmatice creşte cu gradul de lipofilie şi este în general mai mare pentru amide, comparativ cu esterii.

Difuziunea şi distribuţia se desfăşoară bifazic:

- distribuire în ţesuturile cu vascularizaţie bogată (creier, miocard, plămân, ficat, rinichi);
- redistribuire în ţesuturile adipos şi muscular.

Difuzează bine prin placentă.

Redistribuirea în ţesutul adipos este mai amplă în cazul anestezicelor locale cu lipofilie înaltă, contribuind la procesul de acumulare în organism a anesteziculuilocal, după administrări repetate şi la toxicitatea sistemică.

Biotransformarea este rapidă (sanguină şi hepatică) pentru esteri şi lentă (hepatică) pentru amide. De aceea toxicitatea sistemică a amidelor este mai ridicată.

În grupa esterilor, tetracaina face excepţie, fiind biotransformată mult mai lent şi având astfel durată lungă şi toxicitate sistemică ridicată.

Viteza de biotransformare a amidelor creşte, iar durata de acţiune scade în ordinea: bupivacaină, mepivacaină, lidocaină, etidocaină.

Esterii sunt hidrolizaţi de colinesteraza plasmatică şi de esterazele hepatice.

Amidele sunt biotransformate hepatic prin N-dezalchilare, hidroliză şi conjugare. Epurarea hepatică a amidelor este redusă în insuficienţa hepatică. În cazul amidelor, biotransformate hepatic, T1/2 plasmatic creşte mult în insuficienţa hepatică, ciroză, insuficienţă cardiacă, infarct acut de miocard.

1.1.5. Farmacodinamie

1.1.5.1. Acţiunea anestezică locală

Mecanism de acţiune: diminuarea permeabilităţii membranei fibrei nervoase, la ionii Na^+, prin *blocarea canalelor de Na^+dependente de voltaj.*

Situsurile de legare ale anestezicelor locale se află la nivelul jumătăţii intracelulare a porului transmembranar de Na^+ (format de subunitatea helicoidală alfa a lanţului polipeptidic ce constituie canalul de Na^+, dependent de voltaj) şi anume pe trei aminoacizi de pe segmentul S_6 al domeniului IV (IV S_6), concret pe *isoleucină (I), fenilalanină (F)* şi *tyrosină (Y)*. Reziduurile hidrofobice ale acestor aminoacizi interacţionează direct cu molecula anesteziculuilocal. Lidocaina se leagă de două dintre aceste posibile situsuri şi anume de F şi Y (Ragsdale şi colab., 1994).

Potenţa relativă şi durata de acţiune anstezică locală sunt în relaţie directă cu liposolubilitatea, crescând cu gradul de lipofilie:

- lipofilie mică, durată scurtă (20-60 minute) şi potenţă mică: procaina, cloroprocaina;
- lipofilie medie, durată medie (1-2 ore) şi potenţă medie: cocaina, mepivacaina, prilocaina, lidocaina;
- lipofilie mare, durată lungă (> 3 ore), potenţă mare: bupivacaina, ropivacaina, tetracaina.

Potenţele relative sunt invers proporţionale cu *concentraţiile anestezice echiactive*, fiind cu atât mai mari cu cât acestea sunt mai mici. Concentraţiile echiactive în anestezia de infiltraţie, corespunzătoare celor trei grupe, sunt respectiv: 1-2%, 0,5-1% şi 0,25-0,5%.

Grupa cu potenţă mică este constituită din esteri. Grupele cu potenţă medie şi mare cuprind amide (cu excepţia tetracainei, care este ester).

Concentraţiile active ale unui anestezic local sunt diferite pentru diferitele tipuri de anestezie locală, crescând în ordinea: anestezie de infiltraţie, anestezie de conducere troncular, anestezie epidurală, rahianestezie.

Intensitatea (profunzimea) anesteziei locale este direct proporţională cu concentraţia utilizată.

Volumul soluţiei de o anumită concentraţie este în raport direct cu întinderea teritoriului de anesteziat.

Durata anesteziei locale depinde de:

- anestezicul local (proprietăţile farmacodinamice şi farmacocinetice);
- ţesut (vascularizaţie, vasodilataţie, flux sanguin).

Efectul vasodilatator al majorităţii anestezicelor locale (datorat anesteziei fibrelor vegetative simpatice efectoare de tip B şi C) conlucrează în sensul reducerii duratei anesteziei locale, prin favorizarea absorbţiei anesteziculuiîn circulaţia sanguină. Acest efect vasodilatator poate fi amplificat la unele anestezice locale, printr-o acţiune proprie vasodilatatoare, cu mecanism parasimpatolitic sau musculotrop (de ex. procaina).

Ordinea şi intensitatea anestezierii fibrelor nervoase este funcţie de gradul de mielinizare şi de diametru, fiind mai rapid şi mai intens anesteziate fibrele puţin mielinizate şi subţiri.

Ordinea şi intensitatea descrescătoare a anestezierii este următoarea:

- fibrele vegetative simpatice postganglionare (C), cu mielinizare nulă şi funcţie vasoconstrictoare;
- fibrele senzitive din rădăcinile spinale dorsale (C) cu mielinizare nulă şi funcţie în sensibilitatea dureroasă;

- fibrele vegetative simpatice preganglionare (B), cu mielinizare slabă şi funcţie vasoconstrictoare;
- fibrele sensibilităţilor dureroasă, termică şi tactilă (Aδ), cu mielinizare moderată;
- fibrele proprioceptive (fusuri musculare) (Aγ), cu mielinizare moderată şi funcţie în tonusul muscular;
- fibrele sensibilităţii la presiune (Aβ), cu mielinizare moderată;
- fibrele eferente motorii (muşchi şi articulaţii) (Aα), cu mielinizare masivă şi funcţie în contracţia musculară.

În cadrul unui nerv, fibrele nervoase sunt anesteziate în ordinea de la suprafaţă spre profunzime. Revenirea din anestezia locală se face în ordinea inversă, deoarece vasul sanguin se află în centrul nervului.

În cazul unui trunchi nervos mixt, fibrele motorii fiind situate în general la suprafaţă iar cele senzitive spre centru, se instalează mai întâi blocul motor şi apoi blocul senzitiv.

Anestezia fibrelor motorii, cu relaxarea şi chiar paralizia muşchilor striaţi locali, la doze mari, este:
- utilă uneori în chirurgie;
- nedorită în general şi chiar periculoasă (ex. paralizia muşchilor respiratori).

Anestezia fibrelor vegetative simpatice poate produce:
- vasodilataţie locală, cu grăbirea absorbţiei şi scurtarea efectului anestezic local;
- vasodilataţie generală, cu hTA periculoasă (în rahianestezie).

Mucoasele:

Anestezicele locale aplicate pe mucoase pătrund prin celulele epiteliale şi produc anestezia terminaţiilor nervoase senzitive, de intensitate diferită funcţie de substanţă.

Pielea:
- intactă nu este străbătută de anestezicele locale;
- lezată, inflamată, hiperemiată, poate fi traversată de anestezice locale, care pot astfel anestezia exteroceptorii şi terminaţiile nervoase.

1.1.5.2. Alte acţiuni

SNC:
- toate anestezicele locale au efect stimulant SNC, doză dependent (*hiperexcitabilitate psiho-motorie, până la convulsii*);

SNV:
- efect simpatomimetic (cocaina);
- efect parasimpatolitic, la doze mari (procaina);

Aparat cardiovasular:
- stimulare, cu tahicardie şi HTA, prin mecanism simpatomimetic (cocaina);
- vasodilataţie şi hTA, prin mecanism musculotrop şi parasimpatolitic (procaina, i.v.);
- *antiaritmic, prin mecanismul de blocare a canalelor de Na^+ (lidocaina, i.v.);*

Muşchi netezi:
- relaxare cu efect spasmolitic, prin mecanism musculotrop (procaina).

1.1.6. Farmacotoxicologie

Reacţii alergice sunt produse de esteri (tip procaină): erupţii cutanate, astm bronşic, şoc anafilactic.

Efecte secundare:
- stimulare SNC doză dependentă (hiperexcitabilitate, tremurături, până la convulsii), urmată de deprimare intensă, cu moarte prin deprimarea centrului respirator şi colaps cardiovascular (stop cardiac sau fibrilaţie ventriculară);

- hTA sau lipotimie, prin reflexe vegetative;
- hTA şi cefalee, după rahianestezie (procaina).

Gravitatea efectelor secundare stimulatoare SNC este în raport direct cu:
- calea i.v., voită sau accidentală în cursul unei infiltraţii;
- concentraţia soluţiei;
- viteza injectării;
- apropierea de SNC.

1.1.7. Farmacoterapie

1.1.7.1. Tipuri de anestezie locală

Tipuri de anestezie locală, funcţie de locul şi modul administrării:
- ➢ *Anestezia de suprafaţă:*
  - aplicare pe mucoase sau piele lezată, cu paralizia terminaţiilor fibrelor senzitive;
  - utilizată în ORL, oftalmologie, dermatologie, gastroenterologie;
- ➢ *Anestezia de infiltraţie:*
  - injectarea în ţesuturi, strat cu strat, a soluţiei de anestezic local, în soluţie diluată, în volum relativ mare, obţinând o anestezie locoregională a unor nervi;
  - de elecţie, lidocaina 1 %, max. 30 ml. (300 mg), la adult;
- ➢ *Anestezia de conducere (regională):*
  - injectarea în jurul unui trunchi nervos;
  - de elecţie: lidocaina şi bupivacaina.

Tipuri de anestezie de conducere, funcţie de locul injectării:
- Anestezia prin bloc nervos:
  - tronculară (în jurul unui trunchi nervos);
  - plexală (în jurul unui plex nervos);
  - paravertebrală (în jurul nervilor rahidieni, de la ieşirea din găurile de conjugare, la locul de ramificare a nervilor).
- Epidurală sau peridurală (în spaţiul epidural, în jurul nervilor rahidieni, de la ieşirea din duramater, la găurile de conjugare, în regiunea lombară);
- Spinală sau rahianestezie (în spaţiul subarahnoidian, în LCR, printre vertebrele 3 şi 4 lombare).

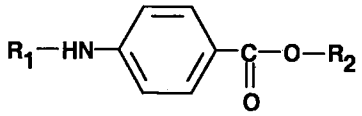
Rahianestezia este o alternativă la anestezia generală, în intervenţiile chirurgicale pe abdomenul inferior şi membrele inferioare.

În anestezia spinală se pot administra soluţii hiperbare (cu glucoză) care pot atinge un nivel medular superior locului injecţiei, atunci când poziţia pacientului este înclinată invers.

1.1.7.2. Indicaţii

Indicaţiile anesteziei locale:
- intervenţii chirurgicale, fără pierderea cunoştinţei;
- tehnici de investigaţie invazive (puncţie venoasă la copii, puncţie lombară, cateterizare i.v. sau i.a.);
- manevre endoscopice;
- farmacoterapia durerii (nevralgii, mialgii, artralgii, postoperator).

Alte indicaţii (în administrare i.v.): antiaritmic (lidocaina); spasmolitic (procaina).



Denumirea	R_1	R_2
Benzocaina (anestezina)	$-H$	$-C_2H_5$
Procaina	$-H$	$-(CH_2)_2-N(C_2H_5)_2$
Tetracaina	$-(CH_2)_3-CH_3$	$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$

Fig. II.1. Structurile chimice ale unor anestezice locale esteri, derivaţi ai acidului para-aminobenzoic

1.2. ESTERI

PROCAINA

Prop. fiz-chim.: lipofilie mică; pKa = 8,9.
Fcin.:
- *hidroliză rapidă* în sânge (100 mg / cca. 15 min.), la acid p-aminobenzoic (PAB) şi dietilaminoetanol, *catalizată de procainesteraza sintetizată în ficat; durată scurtă:*
- *pentru acţiune generală, nu are eficacitate administrată per os*, datorită unui foarte mare efect al primului pasaj hepatic; excepţie acţiunea trofică tisular.

Fdin.:
a) - **Acţiune anestezică locală (debut lent, durată scurtă):**
  - *de infiltraţie şi de conducere*, foarte bună; latenţa 15-20 min., durata 20-60 min. (funcţie de conc. şi cantitatea sol.); deoarece procaina este şi vasodilatatoare, durata anesteziei locale poate fi prelungită prin asociere cu vasoconstrictoare (adrenalină);
  - de suprafaţă, foarte slabă (de 10 ori mai slabă, faţă de cocaină);

b) - **Alte acţiuni farmacodinamice (administrare i.v.):**
  - Relaxantă a muşchilor netezi (mecanism musculotrop):
    - vasodilataţie, coronarodilataţie; hTA;
    - antispatică, spasmolitică;
  - Antifibrilantă (prelungirea perioadei refractare a miocardului şi întârzierea conducerii în fasciculul His);
  - Parasimpatolitică; ganglioplegică;
  - Miorelaxantă; analgezică slabă şi de potenţare a morfinei;
  - Antiinflamatoare; antihistaminică;
  - Scăderea metabolismului;
  - *Trofică tisular;* întârzie procesul de îmbătrânire;
  - Neurotonică (nootropă).

Ftox.:
- *Atenţie! Potenţial mare alergizant, la aplicare locală pe tegumente şi mucoase* (a se evita aceste căi); alergicii la procaină pot face şoc anafilactic (de ex. la o inj. pentru o extracţie dentară);
- Efecte secundare de stimulare SNC: agitaţie, tremor, tahipnee, convulsii; la o stimulare supramaximală, urmează deprimarea SNC, cu deprimarea centrilor bulbari respirator, vasomotor şi comă;
- Efecte secundare cardiovasculare: hTA, cu tahicardie compensatoare.

Intensitatea efectelor secundare depinde de mulţi factori:
- calea de administrare (intrarahidian > i.v. > s.c.);
- rata administrării şi absorbţiei;
- concentraţia sol.;
- sensibilitatea individuală.

Fter.:
Indicaţii:
- local, anestezie locală de infiltraţie (nevralgii, mialgii, artralgii) şi de conducere;
- per os, anestezie de suprafaţă, în gastralgii, spasm piloric;
- i.v., spasmolitic, antihipertensiv;
- i.v., vasodilatator periferic în boala Raynaud;
- în geriatrie, pentru profilaxia îmbătrânirii (ca trofic tisular), în preparatele *Gerovital* (R) şi *Aslavital* (R), pentru diferite căi: p.o., inj., topic.

Fgraf.:
Doze maxime (DM): DM/24 h este 1 g (infiltraţie) şi 0,600 g (bloc nervos) (cf. FR X).
Gerovital şi *Aslavital* în administrare p.o. 200 mg şi i.m. 100 mg pentru o doză.
Atenţie! la administrarea aceator tipuri de produse (*Gerovital şi Aslavital*), în preparate de uz extern, se testează pe o mică suprafaţă cutanată, eventuala sensibilizare.
Conc., funcţie de tipul de anestezie:
- anestezia de infiltraţie, sol. 1 %; stomatologie, sol. 2 %.
- anestezia de conducere tronculară, sol. 1-2 %;
- epidural, sol. 2 %; rahianestezie, sol. 8 %.

Fepid.:
CI:
- alergie la procaină;
- insuficienţă hepatică;
- hTA, şoc;
- miastenie;
- hipertiroidie; epilepsie;
- rahianestezia, în cazuri de meningită, septicemie;
- infiltraţiile, în ţesut infectat (metabolitul procainei, acidul PAB, este factor de creştere pentru microorganisme).

Interacţiuni:
- Antagonism de efect, cu sulfamidele (prin acidul PAB);
- Anticolinesterazicele (ex. neostigmina) inhibă esteraza şi permit acumularea procainei;
- Suxametoniu (curarizant depolarizant) diminuă hidroliza procainei, prin competiţie pentru esterază.

TETRACAINA

Fdin. şi Ftox.:
- acţiune anestezică locală de suprafaţă, de infiltraţie şi conducere;
- debut lent şi durată lungă;
- *potenţă şi toxicitate mare.*

Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii restrânse (datorită toxicităţii ridicate):
- anestezie locală de suprafaţă (mucoase), în concentraţie de 0,5% (oftalmologie), 2% (ORL);
- anestezie spinală (rahianestezie), în concentraţie de 1% (când este necesar un anestezic local de lungă durată; dar se preferă bupivacaina).

OXIBUPROCAINA

Fter. şi Fgraf.: anestezic local de suprafaţă, utilizat în *oftalmologie*; instilaţie 1-2 picături din soluţia oftalmică 0,4 %.

BENZOCAINA

Sin. Anestezină, etoform. Esterul acidului PAB cu etanolul.
Fcin. şi Fdin.: Insolubilă în apă. Absorbţie lentă. Efect lung.
Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii ca *anestezic local de suprafaţă,* pe mucoase şi tegumente lezate:
- per os, poţiuni, în gastralgii (100-300 mg/l);
- rectal, soluţii, supozitoare, în afecţiuni ano-rectale (hemoroizi, etc.) (1-2%);
- extern, creme, în plăgi, arsuri, ulcere cutanate, prurit (5-10 %).

COCAINA

Alcaloid, din frunzele speciei Erythroxilon coca.
Str. chim.: Este ester al pseudotropinei (forma trans);
Fcin.:
- biotransformare prin hidroliză, de către esterazele plasmatice.

Fdin.:
Anestezic local de suprafaţă, foarte bun; vasoconstrictor local; prelungind acţiunea locală. În concentraţii de 4-10 %, debut 2-5 min; durată 30-45 min.
Alte acţiuni:
- *euforizant ----> stupefiant, cu potenţial toxicomanogen (îndeosebi dependenţă psihică);*
- stimulant SNC, la doze mici; deprimant, la doze mari;
- *simpatominetic* prin inhibarea recaptării NA (vasoconstricţie, tahicardie, HTA)

Ftox.:
- *Atenţie! Cocainomanie* (administrare prin prizare), cu dependenţă psihică mare, dar cu toleranţă şi dependenţă fizică reduse;
- La toxicomani, gangrenă sau perforarea septului nazal (datorită vasoconstricţiei şi tulburărilor trofice prelungite).

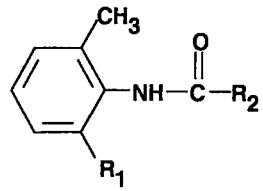
Intoxicaţia acută:
- stimulare SNC, până la convulsii;
- moarte, prin deprimare bulbară, cu colaps şi stop respirator.

Intoxicaţia cronică (similară amfetaminei):
Dependenţă psihică intensă; toleranţă şi dependenţă fizică reduse.
Cocainomania se instalează în trei stadii: tulburări fizice, neuro-psihice şi de comportament (depresie, delir de persecuţie, atitudine antisocială).
Tratamentul intoxicaţiei cronice:
- oprirea bruscă a cocainei (nu se instalează sindrom de abstinenţă semnificativ);
- medicaţie simptomatică.

Fter. şi fgraf.:
- stupefiant, *utilizat restrâns, exclusiv extern*, ca anestezic local de suprafaţă, în *ORL*.
Doze maxime: 30 mg / o dată; 60 mg / 24 ore (cf. FR X).

PROPARACAINA

Fter. şi Fgraf.: anestezic local de suprafaţă, utilizat în *proceduri oftalmologice* (măsurarea tonometrică a presiunii intraoculare, examinări gonioscopice, extragerea firelor de sutură şi corpilor străini, prelevarea de frotiu conjunctival şi corneean); instilaţie 1-2 picături din soluţia oftalmică 0,5 %, înaintea procedurii.



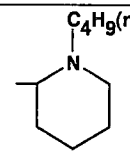
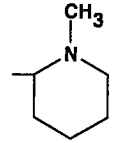
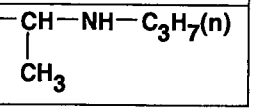
Denumirea	R_1	R_2
Lidocaina	$-CH_3$	$-CH_2-N(C_2H_5)(C_2H_5)$
Bupivacaina	$-CH_3$	
Mepivacaina	$-CH_3$	
Prilocaina	$-H$	

Fig. II.2. Structurile chimice ale unor anestezice locale amide

1.3. AMIDE

LIDOCAINA

Prop. fiz-chim.: lipofilie medie; pKa = 7,9.
Fcin.:
Biotransformare hepatică, de către SOMH, prin N-dezalchilare, urmată de hidroliză; variabilitate corelată cu funcţia hepatică şi cu debitul sanguin hepatic (modificat în insuficienţă

cardiacă, asociere cu deprimante ale pompei cardiace ca de ex. propranolol, etc). Unii metaboliţi sunt activi farmacodinamic şi farmacotoxicologic (ex. xilidida).

Atenţie! T ½ plasmatic este scurt (1 ½-2 ore), dar poate creşte mult în insuficienţele hepatică şi cardiacă şi la asocierea cu deprimantele cardiace (beta-adrenolitice).

Fdin.:

a) Acţiune anestezică locală (debut rapid, durată medie):
- *de infiltraţie şi conducere* (de 2-4 ori mai intens ca procaina); debut rapid (3-10 min) şi durată medie (1-2 ore);
- *de suprafaţă* (mai slab decât cocaina).

b) Alte acţiuni:
- *antifibrilant foarte activ (i.v.);*
- analgezic slab;
- antiacetilcolinic, antiadrenergic.

Ftox.:

Reacţii alergice rare şi fără încrucişare cu procaina.

Efecte secundare:
- stimulante SNC (de 2 -3 ori mai frecvente, comparativ cu procaina);
- vasodilataţie, hTA, colaps;
- hipertermie malignă (de tip idiosincrazic).

Fter.:

Indicaţii:
- *anestezie locală de toate tipurile* (de suprafaţă, infiltraţie, spinală, etc.);
- *aritmii ventriculare (i.v.);*
- *tinnitus.*

Fepid.:

CI:
- alergie la lidocaină sau alte amide;
- insuficienţă hepatică sau renală;
- hTA; insuficienţă cardiacă, bradicardie, bloc cardiac, şoc hipovolemic;
- antecedente de hipertemie malignă;
- antecedente convulsive şi epileptice.

Fgraf.:

Concentraţii, funcţie de tipul de anestezie locală:
- infiltraţie, 0,5-1 %; în stomatologie, 2 %;
- anestezie de conducere troncular㠁, 1 -2 %;
- epidural, 1-2 %; rahianestezie, 5 %;
- de suprafaţă, 2 -4 %.

Pentru uz cardiologic, fiole de 5 ml. sol 1 % (i.v., lent).

În tinnitus, 1,5 mg/kg din sol. 2 % (i.v.).

Pentru anestezia de suprafaţă, singură sau în asociere cu un alt anestezic local de suprafaţă, în formă de cremă sau plasture impregnat cu emulsie, se aplică pe suprafaţa interesată, cu o oră înaintea intervenţiei.

Atenţie! DM /1 este: 200 mg (infiltraţie), 500 mg (infiltraţie în asociere cu adrenalină) (cf. FR X).

Concentraţiile plasmatice (Cp) toxice sunt: Cp > 0,01 mg/ml (Cp > 10 µg/ml); în unele cazuri, limita minimă scade la Cp > 0,006 mg/ml (Cp > 6 µg/ml).

Interacţiuni:

Atenţie! Toxicitatea lidocainei creşte la asocierea cu cimetidină (inhibitor enzimatic) şi cu propranolol (deprimant cardiac).

MEPIVACAINA

Fdin. şi Ftox.:
- acţiune anestezică locală de infiltraţie şi de conducere; nu este eficace ca anestezic de suprafaţă;
- debut lent (10-30 min) şi durată medie mai prelungită (1 1/2-3 ore) comparativ cu lidocaina;
- potenţă medie;
- ***toxicitate** relativ mare la nou-născut; CI în obstetrică şi la copiii sub 1 lună.*

Toxicitatea crescută la nou-născut este consecinţa constantei de disociere mici (pKa=7,6), care, în condiţiile pH-ului mai scăzut din sângele neonatal, permite realizarea unei proporţii semnificative de formă neionizată, lipofilă, deci mai uşor difuzabilă în SNC şi alte ţesuturi ale nou-născutului. În cazul anestezicelor locale care au pKa mai mare, proporţia de formă neionizată este mai mică în sângele neonatal.

Fter. şi Fgraf.:
- infiltraţie, 1%; bloc nervos periferic, 1-1,5 %;
- epidural, 1,5-2 %; rahianestezie, 3 % (în soluţie hiperbară);
- anestezie de suprafaţă (în bronhoscopie).

Atenţie! Bloc motor la concentraţii de 2 %.

DM: 200 mg.

BUPIVACAINA

Fdin. şi Ftox.:
- acţiune anestezică locală de infiltraţie, de conducere şi de suprafaţă;
- induce mai mult bloc senzitiv (anestezia fibrelor sensibilităţilor) decât bloc motor (anestezia fibrelor motorii); în cadrul blocului senzitiv, anestezia fibrelor sensibilităţii dureroase este de foarte lungă durată, oferind efect analgezic postoperator prelungit; blocul motor este mai puţin intens, comparativ cu alte anestezice locale;
- debut lent (cca 15 min) şi durată lungă (4-8 ore); *Atenţie*! Asocierea cu ADR prelungeşte periculos durata anesteziei (peste 24 ore);
- *potenţă şi toxicitate mare*;
- toxicitate cardiacă mai mare faţă de celelalte anestezice locale; poate antrena colaps cardiovascular;
- toxicitatea neonatală mai redusă.

Toxicitatea cardiacă marcată se datorează efectului deprimant cardiac intens, bazat pe blocarea rapidă în sistolă şi prelungită în diastolă, a canalelor de sodiu miocardice. Lidocaina, la doza anestezică echiactivă, este mai puţin cardiotoxică, deoarece eliberează canalele de sodiu, în timpul diastolei.

Clinic, cardiotoxicitatea se manifestă prin deprimare cardiacă şi aritmii ventriculare severe (la administrarea i.v. de doze mari).

CI: injectare rapidă; concentraţii mari (0,75 %).

Fter. şi Fgraf.:
- infiltraţie şi bloc nervos periferic, 0,25–0,75 %;
- epidural, 0,5–0,75 %; rahianestezie, 0,5 % (în soluţie hiperbară).

Avantaje:
- durata lungă (utilă în intervenţiile chirurgicale laborioase şi în farmacoterapia durerii);
- blocul senzitiv prelungit, cu analgezie postoperatorie;
- blocul motor (anestezia fibrelor motorii) este mai slab, comparativ cu altè anestezice locale;
- posibilitatea utilizării în obstetrică.

Dezavantaje:
- toxicitatea sistemică înaltă (precauţie: utilizarea de concentraţii mici);
- cardiotoxicitatea.

ROPIVACAINA

Str. chim.: aminoetil-amidă cu centru chiral; este izomerul S; *S-enantiomerul are toxicitate mai scăzută* faţă de izomerul R, deoarece realizează concentraţii plasmatice mai scăzute.

Fdin. şi Ftox.:

- acţiune anestezică locală de infiltraţie şi conducere;
- debut lent şi durată lungă, similare bupivacainei, pentru blocul senzitiv;
- debutul este mai lent, durata mai scurtă şi intensitatea mai redusă, pentru blocajul motor;
- efectul anestezic local este diferenţiat pentru fibrele senzitive şi motorii, în zona concentraţiilor de 0,5–1 %;
- potenţa puţin mai scăzută, comparativ cu bupivacaina;
- acţiunea vasoconstrictoare proprie prelungeşte anestezia locală, eliminând necesitatea asocierii cu ADR;
- toxicitatea sistemică şi cardiacă (cardiotoxicitatea) sunt mai reduse faţă de bupivacaină.

CI: hipersensibilitate; copii sub 12 ani.

Fter. şi Fgraf.:

- epidural, doze unice de 250 mg şi doze cumulate (bolus repetat sau cateter) de 800 mg/24 ore;
- anestezie în chirurgie, 0,75–1 %; cezariană, 0,75 %;
- farmacoterapia durerii acute, 12-20 mg/h din sol. 0,2 % (cateter preoperator), reduce semnificativ dozele necesare de analgezice opioide; durata maximă a cateterizării: 24 ore

2. CURARIZANTE (Miorelaxante periferice, Blocante neuromusculare, Blocante mioneurale)

2.1. BAZE FARMACOLOGICE

2.1.1. Definiţie

Sunt substanţe care produc relaxarea muşchilor striaţi, până la paralizie, prin blocarea transmisiei impulsului nervos de la nervi la muşchi, la nivelul sinapselor neuroefectoare somatice (plăci motorii).

Locul de acţiune: periferic, la nivelul receptorilor colinergici nicotinici N_2 (N_M = nicotinici musculari scheletici).

(A se vedea N.B. Cristea A.N., 1998, cap. 6: Domeniul colinergic şi la Secţiunea III: Baze neurofiziologice)

Mecanismul este direct şi poate fi de două feluri:

- antagonist antidepolarizant;
- agonist cu depolarizare prelungită.

2.1.2. Clasificare

Funcţie de mecanismul de acţiune:

a) Curarizante *antidepolarizante* (împiedică depolarizarea, având afinitate, fără activitate intrinsecă), numite şi curarimimetice (tip tubocurarina) sau pahicurare (cu masă moleculară mare): d-tubocurarina, demetiltubocurarina, galamina, pancuronium, vecuronium, alcuronium, pipecuronium, rocuronium, rapacuronium, mivacurium, atracurium, doxacurium;

b) Curarizante *depolarizante* (cu depolarizare prelungită, având afinitate şi activitate intrinsecă), numite şi antirepolarizante, acetilcolinomimetice sau leptocurare (cu molecule mici): decametoniu, suxametoniu (= succinilcolina).

Funcţie de structura chimică:

a) Curarizante antidepolarizante
- alcaloizi naturali sau semisintetici (benzil-izochinoline ciclice): d-tubocurarina, demetiltubocurarina, alcuronium;
- amoniu steroizi (derivaţi cuaternari de amoniu steroidici): pancuronium, pipecuronium, rocuronium, rapacuronium, vecuronium;
- benzil-izochinoline: atracurium, doxacurium, mivacurium;

b) Curarizante depolarizante dicolin-esteri: succinilcolina (suxametoniu).

2.1.3. Relaţii str. chim.-acţiune

Derivaţii de bis-amoniu cuaternar au distanţa optimă între cele două grupări de amoniu cuaternar de *10 atomi de C* (*deca* = zece → denumirea curarizantului: decametoniu).

Str. chim. a decametoniului: $(CH_3)_3\,N^+ - (CH_2)_{10} - N^+\,(CH_3)_3$

Distanţa în nm este:

- 1,0 nm (± 0,1), în cazul antidepolarizantelor cu molecule rigide (ex. tubocurarina);
- variabilă în cazul depolarizantelor cu moleculă flexibilă (max 1,45 nm la decametoniu).

2.1.4. Farmacocinetică

Profilul farmacocinetic al derivaţilor cuaternari de amoniu:

- *Absorbţie* lentă şi ineficientă per os; calea de administrare este exclusiv injectabilă i.v. (bolus sau perfuzie);
- *Difuziune şi distribuire* numai în 2 spaţii hidrice (intravascular şi extracelular);
- Nu difuzează prin bariera hematoencefalică şi placentă;
- *Eliminare* renală în formă nebiotransformată sau ca metaboliţi;
- *Biotransformarea* are loc pe căi diferite şi cu viteze diferite, în funcţie de structura chimică şi influenţează direct durata de acţiune.

Compuşii cu legături diesterice (suxametonium, mivacurium, atracurium) sunt uşor hidrolizaţi de esterazele plasmatice şi hepatice. În consecinţă, epurarea lor nu depinde de funcţia renală.

Astfel, suxametonium (succinilcolina) are durată de acţiune ultrascurtă, deoarece este extrem de rapid hidrolizat de pseudocolinesteraza (butirilcolinesteraza) plasmatică şi hepatică. De asemenea, mivacurium este rapid hidrolizat de butirilcolinesterază, având ca urmare, durată scurtă de acţiune. Atracurium este degradat pe două căi: hidroliză catalizată de esterazele plasmatice şi hepatice la un metabolit mai puţin activ şi degradare spontană neenzimatică, în consecinţă durata fiind medie.

În cazul indivizilor cu enzimopatie genetică (colinesterază plasmatică atipică sau deficienţă colinesterazică) se poate instala apnee prelungită, la doze eficace medii, de suxametoniu sau mivacurium.

Compuşii cu nucleu steroidic şi grupări ester grefate pe nucleu sunt hidrolizaţi mai lent, în ficat. Metaboliţii păstrează aproximativ jumătate din activitatea curarizantului respectiv.

Câţiva compuşi sunt epuraţi exclusiv prin eliminare renală şi posologia trebuie ajustată în insuficienţa renală (doxacurium, pancuronium).

2.1.5. Farmacodinamie

➢ **Deosebirile între cele două tipuri de curarizante:**
- Curarizantele *antidepolarizante* sunt antagonişti competitivi ai receptorilor N_2 şi acţionează într-o *singură fază paralizantă*; efectul este mai prelungit, decât în cazul depolarizantelor;
- Curarizantele *depolarizante* sunt agonişti, dar au afinitate pentru receptorii N_2, mai mare ca Ach, iar biotransformarea este mai lentă; efectul paralizant urmează după *o fază iniţială de stimulare cu faciculaţii musculare (corespunzătoare depolarizării).* Potenţialul membranar al plăcii motorii este modificat astfel: depolarizare la -55 mV, urmată de repolarizare spre -80 mV.

Relaxarea produsă de curarizante se intensifică gradat, instalându-se succesiv: - hipotonia musculară; - atonia; - paralizia.

➢ **Clasificarea funcţie de durata efectului clinic (min):**
- durată lungă (90-180): pancuronium, d-tubocurarina, pipecuronium, doxacurium;
- durată intermediară (15-90): atracurium, rapacuronium, rocuronium, vecuronium;
- durată scurtă (10-20): mivacurium;
- durată ultrascurtă (2-10): suxametoniu.

Durata acţiunii este strâns corelată cu viteza şi calea de epurare (a se vedea pct. 2.1.4.). Durată lungă de acţiune au compuşii care sunt epuraţi pe cale renală, exclusiv (pancuronium, doxacurium) sau majoritar (d-tubocurarina). Durată scurtă şi ultrascurtă au compuşii care sunt epuraţi prin hidroliză, de către esterazele plasmatice (mivacurium, suxametonium).

Debutul este rapid, variind de la compus la compus, în limitele a 1-6 minute.

➢ **Clasificare funcţie de potenţă (exprimată în dozele iniţiale uzuale mg/kg, i.v.):**
- potenţă mare (0,05-0,15 mg): doxacurium, mivacurium, pancuronium, pipecuronium, vecuronium;
- potenţă intermediară (0,2-0,6 mg): alcuronium, atracurium, demetiltubocurarina, rocuronium, d-tubocurarina;
- potenţă mică (0,5 – 2 mg): galamina, suxametonium.

➢ **Ordinea instalării paraliziei** este în funcţie de sensibilitatea diferitelor grupe musculare şi de doze:
- La doze terapeutice: globii oculari, ridicătorul pleoapelor, urechile, faţa, limba, faringele, laringele, masticatorii, muşchii cefei (testul căderii capului, la iepure), falangelor, membrelor superioare şi inferioare, abdomenului;
- La supradozare: muşchii toracelui, cu muşchii respiratori (intercostali şi diafragm).

Efectele produse sunt gradate, corespunzător paraliziei treptate a grupelor de muşchi menţionate mai sus:
- diplopie, ptoza palpebrală, dizartrie, greutate în deglutiţie, căderea mandibulei, paralizia membrelor;
- paralizia muşchilor respiratori (la doze letale).

2.1.6. Farmacotoxicologie

Efecte curarizante de supradozare: *paralizia muşchilor respiratori*, cu blocarea respiraţiei şi efect letal, dacă nu se intervine rapid cu respiraţie artificială.

Alte RA proprii:
- Efecte secundare ale acţiunii histaminoliberatoare (intensă la d-tubocurarină; practic absentă la antidepolarizantele de sinteză; slabă la suxametoniu);

- Acţiune ganglioplegică cu hTA, prin extinderea blocajului asupra receptorilor ganglionari colinergici nicotinici N_1 (semnificativă la d-tubocurarină), la doze mari;
- Acţiune parasimpatolitică vagolitică (antimuscarinică), prin extinderea blocajului asupra receptorilor muscarinici (semnificativă la galamină).

Aceste trei tipuri de reacţii adverse sunt nesemnificative clinic, la unele dintre curarizantele noi (rocuronium, pipecuronium, doxacurium).

Atenţie! Curarizantele depolarizante (suxametonium) au efecte inverse în domeniul vegetativ şi anume: stimulare parasimpatică, iar la doze mari, şi stimulare ganglionară.

Tratamentul supradozării şi intoxicaţiei acute:
- respiraţia artificială;
- *antidot, exclusiv pentru curarizantele antidepolarizante: neostigmina* (s.c. 0,5 - 1 mg).

2.1.7. Farmacoterapie

Indicaţii ca miorelaxante în:
- intervenţii chirurgicale mari, ce necesită o relaxare musculară bună (pe abdomen, torace), ca adjuvante ale anesteziei generale;
- endoscopie;
- reducerea fracturilor;
- diagnosticul miasteniei (în miastenie, curarizarea se produce la doze mai mici).

2.1.8. Farmacografie

Calea: exclusiv i.v.;

Curarizarea pre-operatorie se face după intubaţie pentru respiraţie artificială, conform *tehnicii injecţiilor fracţionate, cu diminuarea dozei la fiecare nouă reinjectare (prevenirea efectului cumulativ).*

Doza de diagnostic al miasteniei este foarte mică.

2.1.9. Farmacoepidemiologie

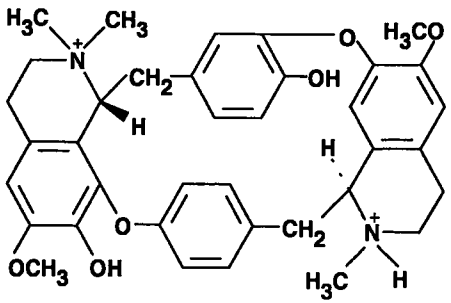
CI:
- miastenie, miastenia gravis.

2.1.10. Interacţiuni

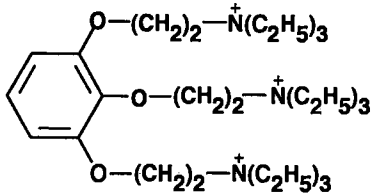
Sinergism:
- *Atenţie!* anticolinesterazicele potenţează exclusiv curarizantele depolarizante;
- anestezicele generale, sărurile de Mg^{2+} (potenţează miorelaxarea şi deprimarea respiratorie); în cazul eterului (care are acţiune bună miorelaxantă), dozele se reduc la 1/2.
- antibioticele care blochează indirect depolarizarea probabil prin blocarea canalelor de calciu din membrana presinaptică, cu inhibarea eliberării de Ach (aminoglicozide, polimixine, lincomicina, clindamicina, amfotericina B, colistin);
- diureticele hipokaliemiante (se monitorizează kaliemia şi se corectează);

Antagonism:
- *Atenţie!* anticolinesterazicele antagonizează exclusiv curarizantele antidepolarizante (mecanism antidot);
- clorura de potasiu, hiperkaliemia, antagonism exclusiv cu curarizantele antidepolarizante.

2.2. CURARIZANTE ANTIDEPOLARIZANTE



Tubocurarina



Galamina

Fig. II.3. Structurile chimice ale unor curarizante antidepolarizante: tubocurarina şi galamina

D-TUBOCURARINA

Alcaloid din curara extrasă din *Chondondendron tomentosum*.

Str. chim.: 2 grupări de amoniu cuaternar (în câte un nucleu izochinolinic), distanţate prin 10 atomi de carbon şi 1 nm (= distanţa optimă, pentru acţiunea curarizantă).

Izomerul dextrogir este de aprox.10 ori mai activ.

Fdin.:

Efectul curarizant (i.v. 10 mg): L = 1-5 min. (la 5 min, efect maxim); D = 30-60 (120) min. (20 min, efect maxim; paralizie 30-60 min; efect rezidual 1 oră).

Alte acţiuni farmacodinamice:

- acţiune *histaminoliberatoare* pronunţată, cu bronhospasm, hTA şi posibile reacţii imuno-alergice;
- acţiune ganglioplegică intensă cu hTA, la doze mari.

Ftox.:

Efecte secundare consecinţă a acţiunii histamino-liberatoare:

- bronhospasm şi hipersecreţii (bronşică, gastrică);
- reacţii alergice de tip histaminic (urticarie,etc).

Se acumulează, la doze multiple, în caz de insuficienţă renală.

Fepid.:

CI: astm bronşic; teren alergic; miastenie.

Tratamentul intoxicaţiei:

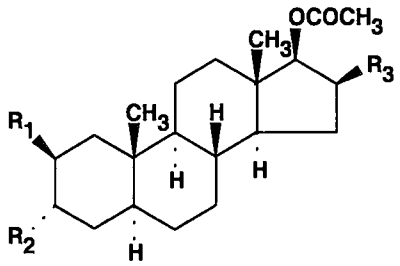
- respiraţie artificială, sub presiune (pentru contracararea bronhospasmului şi aspiraţiei secreţiilor bronşice);

- atropină şi antihistaminice (antagonizarea efectelor histaminice);
- *antidot anticurarizant: neostigmina.*

A fost înlocuită cu antidepolarizantele de sinteză.

Fter. şi Fgraf.:

Atenţie! Pentru diagnosticul miasteniei, doze mici i.v.: 0,0075 – 0,015 mg/kg (7,5-15μg/kg).



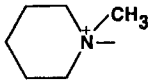
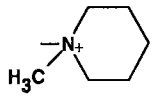
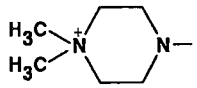
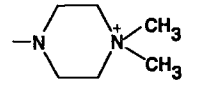
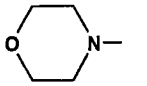
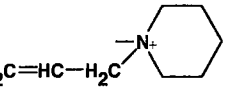
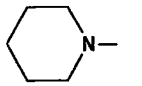
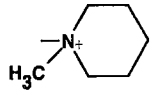
Denumirea	R_1	R_2	R_3
Pancuronium		H_3COCO-	
Pipecuronium		H_3COCO-	
Rocuronium		$HO-$	
Vecuronium		H_3COCO-	

Fig. II.4. Structurile chimice ale unor curarizante antidepolarizante

PANCURONIUM

Fdin.:

Efect curarizant cu potenţă mai mare ca d-tubocurarina (de 5-7 ori). Latenţa uşor mai scurtă şi durata mai mare, cca 30-60 (120-180) min; (40-60 min efect maxim; paralizie şi efect rezidual încă 1-2 h).

Acţiune parasimpatolitică vagolitică asupra miocardului, cu tahicardie, HTA şi acţiune histamino-liberatoare, slabe.

Ftox.: RA practic absente.

Fter. şi Fgraf.:

Este curarizantul clasic major de durată lungă (practic fără efecte secundare).

Posologie: iniţial 0,05-0,1 mg/kg, apoi 0,01-0,02 mg/kg.

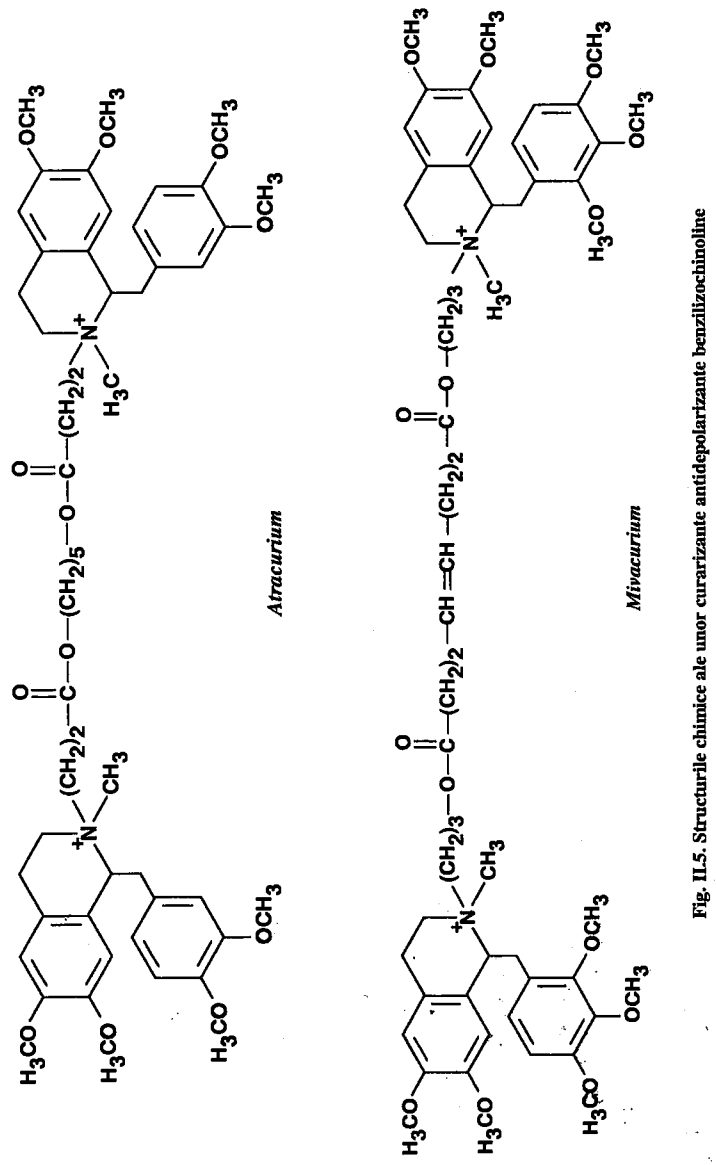


Fig. II.5. Structurile chimice ale unor curarizante antidepolarizante benzilizochinoline

2.3. CURARIZANTE DEPOLARIZANTE

SUXAMETONIU

Sin.: succinilcolina (ester al colinei).

Fcin.:

- hidrolizat rapid de pseudocolinesteraza plasmatică la succinil-monocolină slab activă şi apoi de colinesteraza hepatică, la colină şi acid succinic; durata de acţiune foarte scurtă (5 min. i.v.);
- în *deficienţa enzimatică genetică (4 % din populaţie)*, doza medie terapeutică provoacă o apnee prelungită.

Fdin. şi **Ftox.:**

Efect curarizant cu *latenţa şi durata ultrascurte* (cca. 60 sec. şi respectiv 4-8 min.). *Se administrează în perfuzie.*

Efectul curarizant este bifazic: fasciculaţii musculare, urmate rapid de paralizie.

Fasciculaţiile pot provoca rupturi ale fibrelor musculare profunde, cu dureri.

Alte efecte, la doze mari:

- potenţial histamino-liberator;
- muscarinice (contracţia muşchilor netezi cavitari, hipersecreţie glandulară);
- nicotinice (HTA, tahicardie), la doze mari.

CI: miotonie (*atenţie!*), insuficienţă hepatică.

Fter. şi **Fgraf.:** miorelaxare de *foarte scurtă durată*, în *tehnici de diagnostic* şi terapie (bronhoscopie, gastroscopie, intubaţie traheală, reducerea fracturilor, electroterapie).

Pentru efect curarizant susţinut, administrare în perfuzie.

Posologie: în perfuzie i.v. lentă sol. 0,1-0,2 % (preparată extemporaneu), 2,5 mg/min.

Dozele: 10-30 mg relaxează muşchii scheletici; 40-60 mg relaxează muşchii respiratori; 80-100 mg paralizează muşchii respiratori.

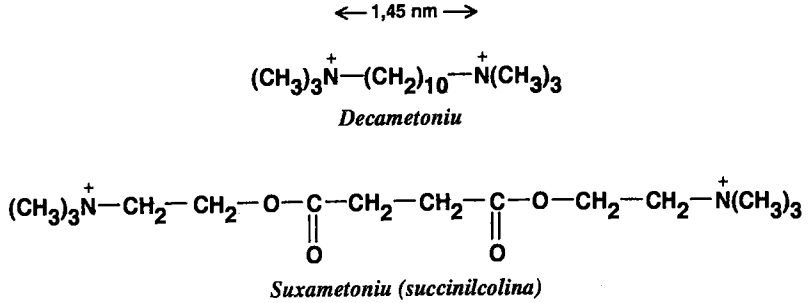


Fig. II.6. Structurile chimice ale unor curarizante depolarizante

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Catterall W., Mackie K. – Local anesthetics, chap. 15 in Goodman&Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Ed., Mc Graw-Hill, Internat. Ed., 2001, 367-384
2. Mutschler E., Derendorf H. – Local Anesthetics, in Drug Actions. Basic Principles and Therapeutic Aspects, Medpharm Sc. Publ., Stuttgart, 1995, 182-186
3. Mutschler E., Derendorf H. – Muscle Relaxants, in Drug Actions. Basic Principles and Therapeutic Aspects, Medpharm Sc. Publ., Stuttgart, 1995, 195-202
4. Mutschler E., Derendorf H. – The Nervous System. Basic anatomy and physiology, in Drug Actions. Basic Principles and Therapeutic Aspects, Medpharm Sc. Publ., Stuttgart, 1995, 99-115
5. Ragsdale D. R., Mc Phee J. C., Scheuer T., Catterall W. A. – Molecular determinants of state-dependent block of Na^+ channels by local anesthetics, Science, 1994, 265, 1724-1728
6. Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M. – Local anesthetics and other drugs that affect ion channels, in Pharmacology, Fourth Ed., Churchill Livingstone, London, 634-648
7. Stroescu V. – Anestezicele locale, în Bazele farmacologice ale practicii medicale, Ed. a VII-a, Edit. Med., Bucureşti, 2001, 916-931
8. Stroescu V. – Curarizantele şi alte deprimante periferice ale funcţiei musculaturii striate, în Bazele farmacologice ale practicii medicale, Ed. a VII-a, Edit. Med., Bucureşti, 2001, 624-634
9. Taylor P. – Agents acting at the neuromuscular jonction and autonomic ganglia, chap. 9, in Goodman&Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Ed., Mc Graw-Hill, Internat. Ed., 2001, 193-213

III. FARMACOLOGIA SNV

Secţiunea

1. BAZE FIZIOPATOLOGICE ŞI FARMACODINAMICE

1.1. BAZELE FARMACODINAMICE

1.1.1. Clasificarea medicamentelor cu acţiune la nivelul SNV

a) **În funcţie de sensul acţiunii:**
- MIMETICE - sens pozitiv, efecte de activare;
- LITICE sau PLEGICE - sens negativ, efecte de blocaj.

b) **În funcţie de locul acţiunii, raportat la tipurile de sinapse:**
- PARASIMPATOTROPE - la nivelul sinapselor neuroefectoare parasimpatice;
- SIMPATOTROPE - la nivelul sinapselor neuroefectoare simpatice;
- GANGLIOTROPE - la nivelul sinapselor interneuronale ganglionare vegetative.

c) **În funcţie de sensul şi locul acţiunii:**
- PARASIMPATOMIMETICE şi PARASIMPATOLITICE;
- SIMPATOMIMETICE şi SIMPATOLITICE;
- NICOTINOMIMETICE şi GANGLIOPLEGICE.

d) **În funcţie de mecanismul acţiunii:**
- Cu *mecanism direct* asupra receptorilor efectori postsinaptici:
  - tip agonist, activator,
  - tip antagonist, blocant;
- Cu *mecanism indirect*, intervenind în metabolismul neuromediatorilor chimici:
- în sens activator (favorizarea eliberării şi inhibarea recaptării din fanta sinaptică, inhibarea metabolizarii neuromediatorului),
- în sens inhibitor (inhibarea biosintezei, golirea depozitelor veziculare de neuromediator, inhibarea eliberării şi favorizarea recaptării din fanta sinaptică).

Efectele asupra proceselor de eliberare şi de recaptare din fanta sinaptică pot fi mediate prin activarea sau blocarea receptorilor modulatori presinaptici.

e) **În funcţie de mecanism, loc şi sens:**
- Cu mecanism direct:
  ADRENOMIMETICE şi ADRENOLITICE,
  PARASIMPATOMIMETICE DIRECTE şi PARASIMPATOLITICE,
  NICOTINOMIMETICE şi GANGLIOPLEGICE.
- Cu mecanism indirect:
  NEUROSIMPATOMIMETICE şi NEUROSIMPATOLITICE,
  ANTICOLINESTERAZICE.

1.1.2. Interrelaţiile între medicamentele cu acţiune asupra SNV

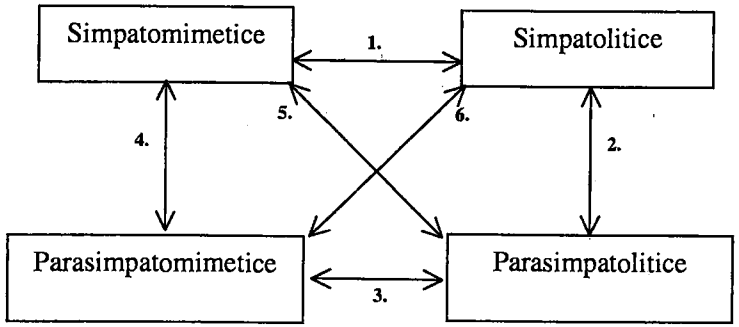
Deoarece, cele două componente ale SNV, parasimpaticul şi simpaticul, au funcţii fiziologice antagonice, între grupele de medicamente cu acţiune la nivelul SNV există interrelaţii de sinergism sau de antagonism.

Sinergism:

- Parasimpatomimetice şi simpatolitice;
- Simpatomimetice şi parasimpatolitice.

Antagonism:

- Parasimpatomimetice şi simpatomimetice;
- Parasimpatolitice şi simpatolitice
- Parasimpatomimetice şi parasimpatolitice;
- Simpatomimetice şi simpatolitice.



1-4 Antagonism
5,6 Sinergism

Fig. III.1. Relaţiile de sinergism şi antagonism, la asocierea grupelor de medicamente ce acţionează la nivelul SNV

1.2. BAZE FIZIOPATOLOGICE

DOMENIILE ADRENERGIC ŞI COLINERGIC
(A se vedea la grupele farmacodinamice şi la N.B. Cristea A. N., 1998, cap. 6).

1.2.1. Domeniul adrenergic

Neuromediatori, derivaţi de beta-feniletilamină: noradrenalina (NA) şi adrenalina (ADR).
Biosinteza de la dopamină, conducând succesiv la:

- NA, prin beta-hidroxilare (catalizată de dopamin beta-hidroxilaza);
- ADR, prin N-metilare (catalizată de feniletanolamin-N-metiltransferaza).

Biodegradare la metabolitul final acid vanilil-mandelic (VMA), trecând prin metaboliţi intermediari, sub acţiunea a trei enzime: catecol-O-metiltransferaza (COMT), monoaminoxidaza subtipul A (MAO-A) şi aldehid-dehidrogenaza.

1.2.1.1. Receptorii adrenergici

Subtipurile de receptori adrenergici:

- receptori alfa (α): α1 (postsinaptici) şi α2 (pre- şi postsinaptici);
- receptori beta (β): β1 şi β3 (postsinaptici) şi β2 (pre- şi postsinaptici).

Distribuţia selectivă în ţesuturi a receptorilor adrenergici postsinaptici şi corelaţia cu efectele:

- alfa-1: muşchi netezi vasculari (vasoconstricţie), muşchi netezi genito-urinari (contracţie, efect ocitocic), muşchi neted radiar al irisului (contracţie, cu midriază activă), muşchi netezi intestinali (relaxare), miocard (creşterea forţei de contracţie şi excitabilităţii, cu aritmii), ficat (glicogenoliză, cu hiperglicemie);
- alfa-2: pancreas endocrin (hiposecreţie de insulină cu tendinţă la hiperglicemie), trombocite (agregare plachetară);
- beta-1: miocard (creşte forţa de contracţie, ritmicitatea şi viteza de conducere AV), aparat juxtaglomerular renal (creşterea secreţiei de renină);
- beta-2: muşchi netezi vasculari, bronşici, gastrointestinali, genito-urinari (vasodilataţie, bronhodilataţie, relaxare, efect tocolitic), ficat şi muşchi striat (glicogenoliză cu hiperglicemie);
- beta-3: ţesut adipos (lipoliză cu hiperlipidemie).

Efectele activării receptorilor adrenergici presinaptici:

- alfa-2A: reducerea eliberării NA în fanta sinaptică, cu scăderea tonusului simpatic;
- beta-2: creşterea eliberării NA în fanta sinaptică, cu ridicarea tonusului simpatic.

Sistemele efectoare ale receptorilor adrenergici:

- alfa-1: PLC (fosfolipaza C)/Gq, PLD (fosfolipaza D)/Gq, PLA2 (fosfolipaza A2)/Gq, Gi/Go, (stimulare);
- alfa-2: (pre- şi postsinaptici): AC (adenilatciclaza)/Gi (inhibare), canale de K^+/Gi (deschidere), canale L de Ca^{2+}/Go (închidere);
- beta-1: AC/Gs (stimulare), canale L de Ca^{2+}/Gs (deschidere);
- beta-2 şi beta-3: AC/Gs (stimulare).

Agonişti medicamentoşi selectivi ai receptorilor adrenergici postsinaptici:

- o alfa-1: ADR ≥ NA; fenilefrina;
- o beta-1: isoprenalina > ADR = NA; dobutamina;
- o beta-2: isoprenalina > ADR ≥ NA; terbutalina;
- o beta-3: isoprenalina = NA >ADR.

Antagonişti medicamentoşi selectivi ai receptorilor adrenergici postsinaptici:

- o alfa-1: prazosin;
- o beta-1: metoprolol.

Agonişti şi antagonişti medicamentoşi ai receptorilor adrenergici presinaptici alfa-2:

- o agonişti: ADR ≥ NA; clonidina;
- o antagonişti: yohimbina.

1.2.1.2. Sinapse adrenergice

Tipurile de sinapse adrenergice, localizarea şi corelaţia cu tipurile de receptori:

- Interneuronale centrale (SNC): receptori alfa şi beta;
- Neuroefectoare:
  - miocard: beta-1, alfa-1;
  - muşchi netezi vasculari: alfa-1, beta-2;
  - muşchi netezi viscerali: bronşici (beta-2); gastrointestinali şi genito-urinari (alfa-1, beta-2);
  - muşchi neted radiar al irisului: alfa-1.

1.2.2. Domeniul colinergic

Neuromediator: acetilcolina (ACh), esterul colinei cu acidul acetic.
Enzima ce catalizează biosinteza ACh: colin-acetil-transferaza.
Enzima ce catalizează biodegradarea ACh: acetil-colinesteraza.

1.2.2.1. Receptorii colinergici

Subtipurile de receptori colinergici:
- receptori nicotinici: N_1 (N_{SNC} şi N_N) şi N_2 (N_M);
- receptori muscarinici: M_1, M_2, M_3, M_4, M_5.

Nomenclatura şi corelaţia cu localizarea:

- N_{SNC} (nicotinici neuronali, centrali): SNC;
- N_N (nicotinici neuronali, ganglionari): ganglioni vegetativi şi medulosuprarenală;
- N_M (nicotinici somatici, musculari, scheletici): muşchii striaţi;
- M_1 (muscarinici neuronali, centrali şi ganglionari): SNC, ganglionii vegetativi parasimpatici intramurali;
- M_2 (muscarinici centrali şi miocardici): SNC, miocard (nod SA şi AV, atriu, ventricul);
- M_3 (muscarinici centrali şi viscerali): SNC, glande secretorii exocrine, muşchi netezi cavitari, endoteliu vascular;
- M_4: neelucidat;
- M_5 (muscarinici centrali): SNC.

Receptorii colinergici, ca şi cei adrenergici, sunt sisteme receptor-efector. *Efectorul* poate fi reprezentat de:
- canale membranare ionice de sodiu (Na^+), în cazul receptorilor nicotinici N;
- enzime membranare (fosfolipaza C = PLC şi adenilatciclaza = AC), modulate prin proteinele G şi canale membranare ionice de potasiu (K^+) sau calciu (Ca^{2+}), în cazul receptorilor muscarinici M.

Activarea receptorului antrenează stimularea sau inhibarea activităţii efectorului membranar, cu modificarea corespunzătoare a concentraţiei mesagerilor secunzi şi a nivelului citoplasmatic al ionilor.

Sistemele receptor / efector şi corelaţia cu ionii intracitoplasmatici sau mesagerii secunzi şi efectele:

- N_{SNC} (presinaptici) / cuplaţi la canalele ionice de $Na^+ > Ca^{2+}$ (deschidere) --> Na^+ şi Ca^{2+} citoplasmatic neuronal presinaptic (creştere) --> depolarizare presinaptică cu eliberare de ACh;
- N_N (postsinaptici) / cuplaţi la canalele ionice de $Na^+ > Ca^{2+}$ (deschidere) --> Na^+ şi Ca^{2+} citoplasmatic postganglionar şi medulosuprarenal (creştere) --> depolarizare postsinaptică cu activare ganglionară vegetativă şi secreţie de ADR din medulosuprarenală;
- N_M (postsinaptici) / cuplaţi la canalele ionice de $Na^+ > Ca^{2+}$ (deschidere) --> Na^+ şi Ca^{2+} citoplasmatic muscular (creştere) --> depolarizarea plăcii motorii şi contracţia muşchilor striaţi scheletici;
- M_1 (postsinaptici) / cuplaţi la enzima membranară PLC prin intermediul proteinei Gq/11 (stimulare) -> mesagerii secunzi citoplasmatici ganglionari IP3, DAG, Ca^{2+} (creştere) --> activare ganglionară vegetativă parasimpatică cu transmiterea PA pe fibrele vegetative postganglionare şi stimularea ţesuturilor interne inervate;
- M_2 (postsinaptici) cuplaţi fie:
  / enzima membranară AC prin intermediul proteinei Gi/o (inhibare) --> mesagerul secund citoplasmatic miocardic AMP_c (scădere) --> deprimare cardiacă;
  / canalele ionice de K^+ prin intermediul proteinei Gi (deschidere) --> curent de K^+ (creştere) --> deprimare cardiacă;
- M_3 (postsinaptici) cuplaţi fie:
  / enzima membranară PLC prin intermediul proteinei Gq/11 (stimulare) --> mesagerii secunzi citoplasmatici viscerali IP3, DAG, Ca^{2+} (creştere) --> secreţia glandelor exocrine, contracţia muşchilor netezi ai organelor cavitare;
  / endoteliul vascular eliberator de NO cu stimularea enzimei membranare GC şi creşterea mesagerului secund GMP_c --> vasodilataţie;
- M_4 - cuplat cu un sistem efector similar receptorului M_2;
- M_5 – cuplat cu un sistem efector similar receptorului M_1.

Agonişti selectivi ai receptorilor colinergici:
- o receptorii nicotinici (N_{SNC}, N_N, N_M): nicotina (alcaloid toxic din Nicotiana tabacum);
- o receptorii muscarinici (M_{1-5}): muscarina (alcaloid toxic din Amanita muscaria); M_1: oxotremorina.

Antagonişti selectivi ai receptorilor colinergici:
- o receptorii nicotinici N_N (trimetafan) şi N_M (D-tubocurarina, α-bungarotoxina)
- o receptorii muscarinici M_{1-4} (atropina) şi M_1 (pirenzepina).

1.2.2.2. Sinapse colinergice

Tipurile de sinapse colinergice, localizarea şi corelaţia cu tipurile de receptori:

- Interneuronale
  - centrale (SNC): receptori nicotinici N_{SNC} şi muscarinici M_{1-5};
  - ganglionare (ganglionii vegetativi): receptorii nicotinici N_N şi muscarinici M_1;
- Neuroefectoare
  - somatice (placa motorie): receptori nicotinici N_M;
  - viscerale: receptori muscarinici M_2 (miocard) şi M_3 (glande secretorii exocrine şi muşchi netezi).

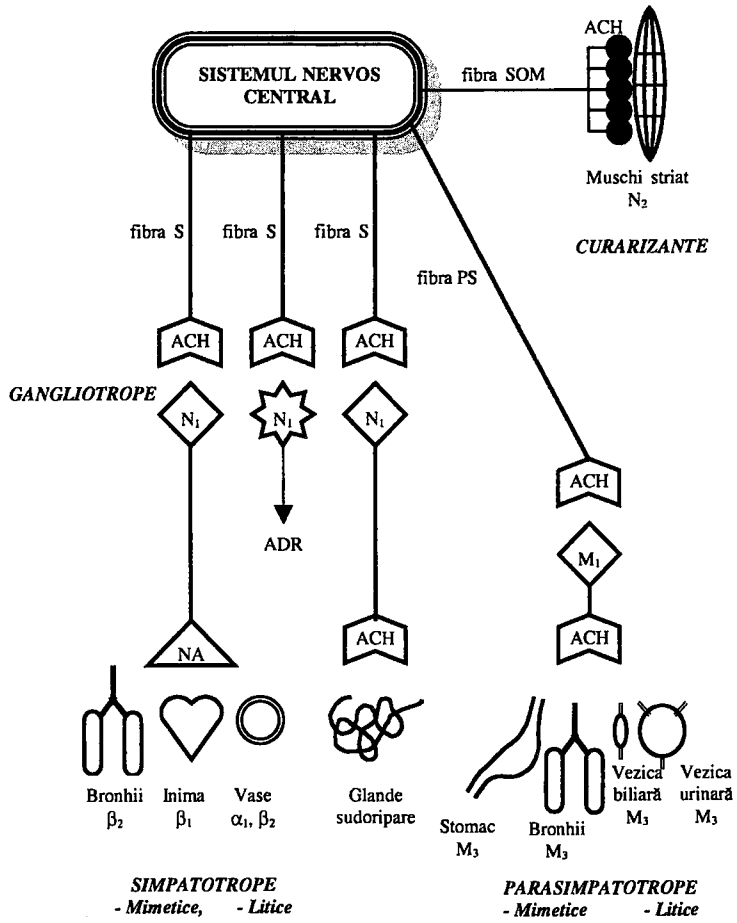


Fig. III.2. Schema locurilor de acţiune ale medicamentelor la nivelul domeniilor adrenergic şi colinergic

2. SIMPATOMIMETICE

2.1. BAZELE FARMACOLOGICE

2.1.1. Definiţie

Simpatomimeticele (Smim) reproduc toate sau unele dintre efectele stimulării fibrelor nervoase vegetative simpatice, postganglionare.

Locul acţiunii: sinapsele neuroefectoare simpatice, de la nivelul miocardului, muşchilor netezi şi glandelor exocrine (cu excepţia glandelor sudoripare), sinapse ce constituie domeniul adrenergic periferic.

Mecanismul de acţiune poate fi:
- direct, pentru simpatomimeticele de tip adrenomimetic;
- indirect, pentru simpatomimeticele de tip neurosimpatomimetic.

2.1.2. Clasificare

a) **În funcţie de mecanismul de acţiune:**
- **Adrenomimetice** (cu mecanism direct): tip noradrenalina, adrenalina, fenilefrina, dobutamina, isoxsuprina, izoprenalina;
- **Neurosimpatomimetice** (cu mecanism indirect): tip amfetamina sau tip cocaina.

Adrenomimeticele se subclasifică în funcţie de selectivitatea pentru anumite subtipuri de receptori adrenergici.

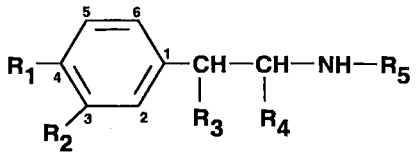
Neurosimpatomimeticele se clasifică în funcţie de mecanismul intim de acţiune asupra metabolismului neuromediatorului chimic şi anume:
- neurosimpatomimetice tip amfetamina (pătrund în terminaţiile adrenergice şi deplasează NA, favorizând eliberarea NA în fanta sinaptică): amfetaminice şi tiramina;
- neurosimpatomimetice tip cocaina (inhibă recaptarea noradrenalinei din fanta sinaptică, crescând astfel concentraţia neuromediatorului în fantă): cocaina şi antidepresivele cu structură de amine triciclice.

Există şi simpatomimetice cu **mecanism mixt** (direct şi indirect): tip efedrina, dopamina.

b) **În funcţie de selectivitatea pentru receptori, adrenomimeticele se subclasifică în:**
- **Alfa şi beta** - adrenomimetice (neselective): adrenalina, dopamina, efedrina, etilefrina.
- **Alfa** - adrenomimetice (neselective): noradrenalina, mefentermina, metaraminol, midodrina (prodrog = dimetoxifenil-aminoetanol), derivaţii imidazolici (nafazolina, xilometazolina, oximetazolina, tetrizolina);
- **Beta** - adrenomimetice (neselective): izoprenalina (sin. izoproterenol);
- **Alfa-1** - adrenomimetice (selective): fenilefrina, metoxamina;
- **Beta-1** - adrenomimetice (selective): la nivel cardiac (dobutamina, prenalterol);
- **Beta-2** - adrenomimetice (selective): la nivel vascular periferic (bametan, bufenina, isoxsuprina), la nivelul bronhiolelor (orciprenalina, terbutalina, salbutamol, fenoterol, salmeterol, bambuterol, clenbuterol, formoterol, bitolterol, pirbuterol, procaterol), la nivel uterin (isoxsuprina, ritodrina).

c) **În funcţie de utilitatea farmacoterapeutică,** adrenomimeticele se clasifică în:
- ➢ **Vasoconstrictoare generale,** indicate în hipotensiune arterială acută sau cronică (noradrenalina, adrenalina, efedrina, fenilefrina, etilefrina, metoxamina, metaraminol, mefentermina, midodrina);
- ➢ **Vasoconstrictoare locale**, indicate ca decongestionante ale mucoaselor nazală sau oculară (adrenalina, efedrina, fenilefrina, nafazolina, xilometazolina, oximetazolina, tetrizolina);
- ➢ **Stimulante cardiace**, indicate în şocul cardiogen şi în blocul cardiac (adrenalina, izoprenalina, dopamina, dobutamina, prenalterol);
- ➢ **Vasodilatatoare periferice**, indicate în insuficienţa circulatorie periferică hipertonă (bametan, isoxsuprina, bufenina);
- ➢ **Tocolitice**, indicate în travaliul prematur (isoxsuprina, hexoprenalina, fenoterol, terbutalina, ritodrina);
- ➢ **Bronhodilatatoare**, indicate în astmul bronşic (adrenalina, efedrina, izoprenalina, orciprenalina, terbutalina, salbutamol, fenoterol, salmeterol, bambuterol, clenbuterol, formoterol, bitolterol, pirbuterol, procaterol).

Pseudoefedrina este vasoconstrictor general indicat ca decongestiv nazal, cu administrare sistemică (p.o.).



Denumirea	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Alte deosebiri pe nucleul benzenic
Adrenomimetice alfa şi beta neselective						
Adrenalina	—OH	—OH	—OH	—H	$-CH_3$	-
Efedrina	—H	—H	—OH	$-CH_3$	$-CH_3$	-
Dopamina	—OH	—OH	—H	—H	—H	-
Adrenomimetice alfa neselective						
Noradrenalina	—OH	—OH	—OH	—H	—H	-
Adrenomimetice beta neselective						
Isoprenalina (isoproterenol)	—OH	—OH	—OH	—H	$-CH(CH_3)_2$	-
Adrenomimetice alfa 1 selective						
Fenilefrina	—H	—OH	—OH	—H	$-CH_3$	-
Metoxamina	—H	—H	—OH	$-CH_3$	—H	$-OCH_3$ în poz. 2 şi 5
Metaraminol	—H	—OH	—OH	$-CH_3$	—H	-

Fig. III.3. Structurile chimice ale principalelor adrenomimetice, derivaţi de beta-fenil-etil-amină

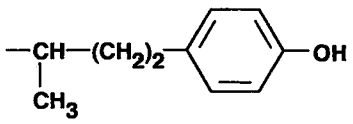
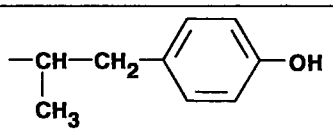
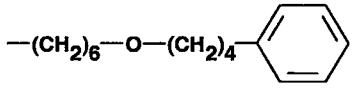
Denumirea	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Alte deosebiri pe nucleul benzenic
Adrenomimetice beta 1 selective						
Dobutamina	—OH	—OH	—H	—H		-
Adrenomimetice beta 2 selective						
Orciprenalina (metaproterenol)	—H	—OH	—OH	—H	$-CH(CH_3)_2$	—OH în poz. 5
Salbutamol (albuterol)	—OH	$-CH_2OH$	—OH	—H	$-C(CH_3)_3$	-
Terbutalina	—H	—OH	—OH	—H	$-C(CH_3)_3$	—OH în poz. 5
Fenoterol	—H	—OH	—OH	—H		—OH în poz. 5
Salmeterol	—OH	$-CH_2OH$	—OH	—H		-

Fig. III.3. Structurile chimice ale principalelor adrenomimetice, derivaţi de beta-fenil-etil-amină *(continuare)*

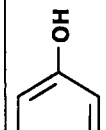
Denumirea	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Alte deosebiri pe nucleul benzenic
Isoxsuprina	—OH	—H	—OH	$-CH_3$	$-CH(CH_3)-CH_2-O-$	-
Midodrina	—H	$-OCH_3$	—OH	—H	$-CO-CH_2-NH_2$	$-OCH_3$ în poz. 6
Ritodrina	—OH	—H	—OH	$-CH_3$	$-CH_2-CH_2-$ 	-
Bametan	—OH	—H	—OH	—H	$-C_4H_9(n)$	-

Fig. III.3. Structurile chimice ale principalelor adrenomimetice, derivaţi de beta-fenil-etil-amină *(continuare)*

2.1.3. Relaţii structură-profil farmacologic

Simpatomimeticele au două tipuri de nuclee:
- beta-feniletilamina (Fig. III.3);
- imidazolina (Fig. III.4).

2.1.3.1. Nucleul de beta-feniletilamină

Se află la marea majoritate a Smim şi imprimă afinitate şi activitate intrinsecă la nivelul receptorilor adrenergici alfa şi beta.

Ciclul aromatic benzenic este necesar pentru:
- efectele adrenergice periferice alfa şi beta;
- efectele centrale stimulatoare.

Alte cicluri în poziţia beta (nesaturate sau saturate):
- reduc efectele adrenergice, mai ales pe cele beta;
- imprimă efect alfa-2 presinaptic, central, deci efect simpatolitic central, putând astfel inversa sensul efectului la nivel SNC, în efect deprimant (grupul derivaţilor de imidazol);

Substituţie:
- pe ciclul benzenic, în poziţiile 3, 4, 5;
- la gruparea amină;
- pe lanţul alifatic etil, în poziţiile alfa, beta.

Substituţia pe ciclul benzenic:

Hidroxilii fenolici, situaţi în poziţiile 3 şi 4 (derivaţi o-dihidroxibenzen = catecoli):
- sunt grupări distribuitoare, cu caracter hidrofil; compuşii catecolici nu difuzează sau difuzează puţin prin bariera hemato-encefalică şi nu au efecte stimulatoare SNC semnificative (NA, DA); sunt metabolizaţi specific, prin metilare catalizată de COMT; consecinţe: inactivare per os la primul pasaj intestinal (COMT intestinal) şi T1/2 ~ 2-5 min în admin i.v. (NA, ADR, DA).
- cresc efectele adrenergice alfa şi beta;

Lipsa hidroxilului din poziţia 4 reduce efectele beta (fenilefrina = ADR fără -OH în 4, este alfa-adrenomimetic).

Situarea în alte poziţii, în afară de orto, (de ex. în meta) împiedecă acţiunea COMT şi creşte T1/2, compuşii având durată medie de acţiune (terbutalina, orciprenalina)

Alţi radicali grefaţi pe ciclul benzenic pot reduce efectele beta, lasând selectivitate alfa (metoxamina).

Radicalul grefat la amină:
- are caracter hidrofob, favorizând difuziunea în SNC (ADR difuzează în SNC; NA şi DA nu difuzează);
- imprimă selectivitate pentru receptorii beta; odată cu *creşterea mărimii radicalului grefat la amină, creşte selectivitatea pentru beta-2* (ADR are efect beta-2, iar NA nu are).

Substituirea în poziţia alfa:
- împiedică acţiunea MAO şi creşte durata de acţiune de la minute, la ore (efedrina, amfetamina);
- favorizează persistenţa în nerv şi eliberarea NA (mecanism indirect: efedrina, amfetamina).

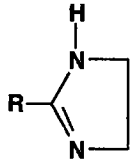
Substituirea în poziţia beta: hidroxilul în beta este grupare distribuitoare, scade difuziunea şi efectele stimulatoare SNC, dar creşte efectele adrenergice alfa şi beta.

Feniletilaminele (fără hidroxili fenolici sau alcoolici) nu acţionează direct pe receptorii adrenergici, semnificativ, ci acţionează prin mecanism indirect de eliberare a NA în fanta sinaptică, difuzează bine prin bariera hematoencefalică şi au efecte puternice stimulatoare SNC (efedrina, amfetaminicele).

2.1.3.2. Nucleul imidazolic

Substituit cu alte cicluri în afară de ciclul benzenic, se întâlneşte la puţine Smim (nafazolina, xilometazolina, oximetazolina, tetrizolina); el se regăseşte şi la o subgrupă de Slit (tip clonidina).

Acest nucleu substituit imprimă derivaţilor *selectivitate* pentru receptorii:
- postsinaptici *alfa* (efect vasoconstrictor slab, local, decongestionant);
- presinaptici *alfa-2* (efect simpatolitic central, cu efect deprimant SNC).



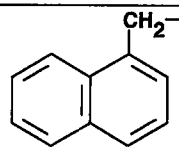
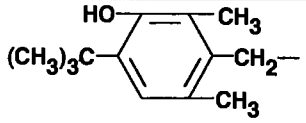
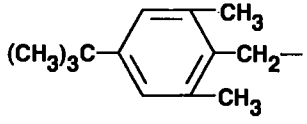
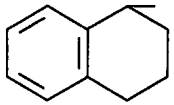
Denumirea	R
Nafazolina	
Oximetazolina	
Xilometazolina	
Tetrahidrozolina (tetrizolina)	

Fig. III.4. Structurile chimice ale unor adrenomimetice, derivaţi de imidazolină

2.1.4. Farmacodinamie

2.1.4.1. Mecanism

Adrenomimeticele reproduc efectele stimulării subtipurilor de receptori adrenergici, asupra cărora manifestă activitate intrinsecă.

Neurosimpatomimeticele produc efectele stimulării fibrelor simpatice postganglionare, având efecte atât de tip alfa cât şi beta, datorate neuromediatorului acumulat în fanta sinaptică, în concentraţii farmacologice.

Receptorii adrenergici sunt sisteme receptor-efector, cuplate la efectori prin proteinele G inhibitoare (Gi) sau stimulatoare (Gs). Efectorii sunt enzime membranare:
- fosfolipaza C (PLC);
- adenilatciclaza (AC).

Corespondenţa subtipurilor de receptori adrenergici cu principalele sisteme efectoare enzimatice şi mesagerii secunzi este următoarea:
- Alfa-1 postsinaptici: PLC/Gq (activare) ----> IP3, DAG, Ca^{2+} (creştere);
- Alfa-2 post- şi presinaptici: AC / Gi (inhibiţie) ----> AMPc (scădere);
- Beta-1,2,3 postsinaptici şi presinaptici: AC / Gs (stimulare) ---> AMPc (creştere).

(A se vedea la III. 1.2.1.).

2.1.4.2. Efectele de tip adrenergic

a) Efectele adrenergice, la nivelul diferitelor ţesuturi şi organe:

Sunt în sens: stimulator sau inhibitor.

Efecte adrenergice stimulatoare sunt la următoarele niveluri: SNC, cardio - vascular (miocard şi muşchi netezi vasculari), unii muşchi netezi (sfincter, uter gravid, capsula splenică, radiar al irisului, pilomotori), aparatul renal juxta - glomerular (secreţie de renină), glandele exocrine salivare (secreţie enzimatică de amilază), unele efecte metabolice (glicogenoliza însoţită de hiperglicemie şi hiperlactacidemie; lipoliza).

Efecte adrenergice inhibitoare sunt la nivelurile: muşchi netezi cavitari (bronşici, gastro - intestinali, biliari, detrusorul vezicii urinare, miometrul negravid), muşchiul neted ciliar.

b) Efectele la nivelul receptorilor:

Efectele stimulatoare alfa - adrenergice sunt în general de *tip alfa-1:*
- constricţia muşchilor netezi arteriolari (din piele şi mucoase, din viscerele abdominale şi renale, din muşchii scheletici) şi venoşi;
- stimularea miocardului (creşterea forţei de contracţie şi excitabilităţii, cu aritmii);
- contracţia muşchilor netezi ai sfincterelor (stomacului, intestinului, vezicii urinare şi trigonul vezicii urinare);
- contracţia muşchilor netezi ai ureterelor şi uretrei;
- contracţia uterului gravid (efect ocitocic);
- contracţia capsulei splenice;
- contracţia muşchiului neted radiar al irisului, cu midriază;
- contracţia muşchilor netezi pilomotori;
- stimularea organului sexual masculin, cu ejaculare;
- relaxarea muşchilor netezi cavitari (stomac, intestin);
- glicogenoliza hepatică, cu hiperglicemie.

Efectele inhibitoare alfa - adrenergice sunt în general de *tip alfa-2:*
- relaxarea muşchilor netezi cavitari (stomac, intestin);
- scăderea secreţiei de insulină, din celulele B ale pancreasului endocrin;
- agregare plachetară.

Efectele stimulatoare beta- adrenergice sunt de *tip beta-1:*
- stimularea SNC;
- stimularea miocardului contractil (ventriculi, atrii) şi excito - conductor (fascicolul His şi reţeaua Purkinje, nodul SA şi nodul AV);
- stimularea aparatului juxta – glomerular renal, cu secreţie de renină;
- stimularea glandelor exocrine salivare, cu secreţie bogată în amilază.

Efectele inhibitoare beta - adrenergice sunt de tip *beta-2*:
- dilataţia muşchilor netezi vasculari, arteriolari (coronare şi din muşchii scheletici) şi venoşi;
- relaxarea muşchilor netezi cavitari (bronşici, gastro - intestinali, biliari, ai detrusorului vezicii urinare);
- relaxarea miometrului gravid şi negravid (efect tocolitic);
- relaxarea muşchiului neted ciliar, cu acomodarea vederii la distanţă;
- glicogenoliza în ficat şi muşchii striaţi, cu hiperglicemie şi hiperlactacidemie.

Efecte *beta-3*:
- lipoliză în ţesutul adipos.

2.1.4.3. Efectele la nivelul aparatelor şi sistemelor

SNC este stimulat (efecte beta şi alfa).
Aparatul cardio - vascular este stimulat:
- Inima - sunt stimulate toate funcţiile miocardului contractil şi excito - conductor (efecte beta-1 şi alfa-1): creşte forţa de contracţie în special a ventriculilor, creşte frecvenţa (tahicardie), creşte conductibilitatea mai ales în fasciculul His şi reţeaua Purkinje, creşte excitabilitatea;
- Arteriolele - vasoconstricţie (efect alfa-1) sau vasodilataţie (efect beta-2);
- Tensiunea arterială: sistolică este crescută de beta-1-adrenomimetice; diastolică este crescută de alfa-1-adrenomimetice (noradrenalina) şi scăzută de alfa-1 şi beta-2-adrenomimetice (adrenalina, izoprenalina).

Aparat respirator:
- Bronhiole - bronhodilataţie (efect beta-2);
- Glande bronhice - hiposecreţie (efect alfa-1).

Aparat digestiv:
- Stomac şi intestin - scăderea tonusului şi peristaltismului (efecte alfa-1 şi beta-2);
- Vezica biliară - relaxare (efect beta-2);
- Sfincter - contracţie (efect alfa-1).
- Glandele salivare: secreţie vâscoasă, bogată în amilază (efecte alfa-1 şi beta-1);
- Pancreas: scade secreţia de insulină din celulele B (efect alfa-2).

Aparat excretor renal:
- Vezica urinară (detrusorul) - relaxare (efect beta-2);
- Trigonul, sfincterul vezicii şi ureterele - contracţie (efect alfa-1);
- Aparatul juxta - glomerular: eliberare de renină (efect beta-1).

Uter: relaxare (efect beta-2) şi contracţia uterului gravid (efect alfa-1).
Organ sexual masculin: ejaculare (efect alfa-1).
Ochi:
- Muşchiul radiar al irisului - contracţie, cu midriaza activă (efect alfa-1);
- Muşchiul ciliar - relaxare, cu acomodarea vederii pentru distanţă (efect beta-2).

Efecte metabolice:
- lipoliza în ţesutul adipos (beta-3), cu creşterea acizilor graşi în plasmă;
- glicogenoliza hepatică (alfa-1 şi beta-2), cu hiperglicemie;
- glicogenoliza în muşchii striaţi (beta-2), cu hiperlactacidemie.

Sânge:
- agregare plachetară (alfa-2).

2.1.5. Farmacotoxicologie

Efectele adverse ale simpatomimeticelor sunt *efecte secundare*, în general uşoare.

SNC: tensiune psihică, anxietate, tremor, agitaţie motorie (efecte beta-1: efedrina).

Aparat cardio - vascular: tahiaritmii, palpitaţii (efecte beta-1 şi alfa-1: ADR, DA, isoprenalina); hipertensiune arterială, lipotimie, paloarea tegumentelor (vasoconstricţie puternică la nivelul pielii) (efecte alfa-1: NA, fenilefrina, metoxamina); cardiopatie ischemică (efecte beta-1 cu tahicardie: NA, ADR).

Aparat digestiv şi urinar: tendinţă la constipaţie şi retenţie urinară; spasm piloric (în stress) (efecte alfa-1).

Efecte metabolice: hiperglicemie (ADR, NA), hipercolesterolemie (ADR, NA, DA, izoprenalina), hiperlactacidemie (ADR, bronhodilatatoarele beta-2 selective).

Tahifilaxia (toleranţa acută) se poate instala la administrarea topică repetată frecvent a decongestivelor nazale (tip nafazolină) şi a bronhodilatatoarelor inhalatoare (tip ADR).

2.1.6. Farmacoterapie

Indicaţiile terapeutice ale simpatomimeticelor reies din clasificarea farmacoterapeutică (punctul 2.1.2):
- Alfa-1: hipotensiune arterială acută (NA) şi cronică (efedrina), hipotensiune ortostatică (efedrina, etilefrina), hipotensiune post-chirurgicală şi post rahianestezie (fenilefrina, metoxamina), insuficienţă circulatorie acută hipotonă (NA);
- Beta-1: stop cardiac, reanimare cardiacă (ADR), şoc cardiogen (dopamina, dobutamina), decompensare cardiacă chirurgicală (dobutamina, prenalterol), bloc cardiac (efedrina);
- Alfa-1 si alfa-2 (alfa neselective): stări congestive ale mucoaselor nazală şi oculară (rinite şi conjunctivite): grupul derivaţilor imidazolici (nafazolina, xilometazolina, oximetazolina, tetrizolina);
- Beta-2: insuficienţa circulatorie periferică hipertonă (arterite, boala Raynaud: isoxsuprina) şi cerebrală (ateroscleroza: isoxsuprina);
- Beta-2: travaliu prematur, contracţii exagerate în travaliu (isoxsuprina);
- Beta-2: astm bronşic (ADR, efedrina, izoprenalina, terbutalina, salbutamol, fenoterol, salmeterol, bambuterol, clenbuterol, formoterol).

2.1.7. Farmacoepidemiologie

Contraindicaţiile simpatomimeticelor sunt puţine:
- hipertensiune arterială (NA), aritmii (ADR, NA, DA, izoprenalina), tahicardie (ADR, izoprenalina).

Precauţii:
- insuficienţă cardiacă (alfa şi beta-1: NA, ADR);
- cardiopatie ischemică, ateroscleroză (alfa şi beta-1: NA, ADR, izoprenalina);
- hipertiroidie (beta-1 centrale: efedrina);
- diabet (alfa-1 şi beta-2: ADR şi bronhodilatatoarele beta-2 în administrare sistemică).

2.1.8. Interacţiunile simpatomimeticelor

Simpatomimeticele pot da interacţiuni în cazul asocierii cu următoarele grupe farmacodinamice:
- Antidepresive triciclice şi IMAO: crize hipertensive, chiar după întreruperea administrării acestora (S-mim se administrează la câteva zile după aminele triciclice şi la două săptămâni după IMAO);
- Anestezice generale (halogenate şi ciclopropan) şi cardiotonice digitalice: aritmii;
- Derivaţii xantici (cafeina, teofilina): stimulare intensă cardiacă şi SNC;
- Simpatomimeticele diminuă efectele: antihipertensivelor şi hipoglicemiantelor.

2.2. SIMPATOMIMETICE VASOCONSTRICTOARE GENERALE ŞI LOCALE

Clasificare, funcţie de structura chimică:
- derivaţi de beta-feniletilamină: noradrenalina, adrenalina, efedrina, pseudoefedrina, etilefrina, fenilefrina, metoxamina, metaraminol, mefentermina, midodrina;
- derivaţii imidazolici: nafazolina, xilometazolina, oximetazolina, tetrizolina.

Farmacoterapie:
Indicaţii ca antihipertensive şi decongestionante nazale şi oculare.
(A se vedea şi Secţiunea V: Vasoconstrictoare).

NORADRENALINA (NA)

Este substanţa tip a grupei.

Sin.: NOREPINEFRINA, LEVARTERENOL.

Str. chim.: catecolamină, cu nucleu de beta-feniletanolamină, fără radical la amină şi deci:
- cu efecte alfa şi beta-1;
- fără efecte beta-2.

Propr. fiz. chim.: uşor oxidabilă.

Fcin.:

Bd per os foarte redusă, deoarece suferă efectul primului pasaj la nivel gastro - intestinal şi hepatic; *nu se administrează per os.*

Biotransfomare catalizată de enzimele MAO şi COMT, în principal la nivel hepatic.

Eliminare pe cale renală, peste 95% metabolizată; metabolitul principal este acidul vanilmandelic. Nu difuzează prin bariera hematoencefalică. Nu are efecte centrale, la administrare sistemică.

T1/2 la admin. i.v. este ultrascurt (2-5 min). În consecinţă, administrarea i.v. se face exclusiv în perfuzie.

Fdin.:

Adrenergic neseleciv, alfa şi beta, cu efecte adrenergice de tip: alfa-1, alfa-2, beta-1.
- Arterioloconstricţie intensă (efect alfa-1), cu scăderea fluxului sanguin hepatic şi renal. Hipertensiune arterială sistolică şi diastolică (efect beta-1 şi alfa-1);
- Creşte forţa de contracţie miocardică (efect beta-1); posibilă bradicardia reflexă;
- Efecte metabolice: lipoliză (beta-3); glicogenoliză hepatică (alfa-1).

Ftox.:

RA sunt de tip efecte secundare, de scurtă durată datorită inactivării rapide.

În supradozare, pot să apară hipertensiune arterială, transpiraţii.

Injectarea accidentală paravenoasă produce *necroza tisulară*, evidenţiată prin paloare şi temperatura scazută a suprafeţei afectate. Se tratează de urgenţă prin aplicare de căldură local şi infiltraţii locale cu 10 - 15 ml ser fiziologic cu hialuronidază, procaină (anestezic şi vasodilatator) sau fentolamină (vasodilatator alfa-adrenolitic).

Atenţie! Este CI injectarea hialuronidazei în apropierea unui focar inflamator infecţios, deoarece antrenează diseminarea infecţiei locale.

Fter.:

Actualmente, utilizare limitată.

Acţiunea principală farmacoterapeutică a NA este acţiunea vasoconstrictoare generală.

Indicaţiile pot fi în:
- insuficienţa circulatorie acută de *tip hipoton*;
- patologie însoţită de hipotensiune arterială acută, cu valori sub 50 mm Hg (hemoragii, diaree masivă, traumatisme, arsuri severe, infecţii grave, infarct de miocard, supradozarea deprimantelor SNC şi antihipertensivelor ganglioplegice, rahianestezie cu procaină); în cazul hemoragiilor, NA se asociază cu farmacoterapie de restabilire a masei circulante;
- colăps grav de cauze metabolice (hiponatremie, hipoxie, acidoză, reducerea secreţiei de hormoni corticosteroizi ce au "efect permisiv" favorizând acţiunea vasoconstrictoare a NA); în acest caz, NA se asociază cu metode terapeutice adecvate pentru înlăturarea cauzelor respective).

Fgraf.:

Soluţie injectabilă i.v. 2‰ si 4 ‰ (NA bitartrat).

Admin. i.v., în vene mari (v. antecubitală sau v. femurală), în *perfuzie* diluată în soluţie de glucoză 5% (1 f. 4 ‰ + 1 l), 2-10 µg/min (0,002-0,01 mg/min).

Atenţie! Este exclusă administrarea injectabilă intratisulară (s.c. sau i.m.) deoarece provoacă necroză, prin vasoconstricţie brutală.

Perfuzia se reduce treptat, pentru a evita efectul advers de *rebound* cu hipotensiune arterială intensă (pe fondul unei reglări "down" indusă pe timpul unei perfuzii prelungite).

Fepid.:

CI:
- HTA, ateroscleroza, insuficienţa circulatorie acută de *tip hiperton*, cardiopatie ischemică;
- aritmii cardiace; risc crescut la hipertiroidieni şi la asociere cu digitalice, chinidină, anestezice generale (halogenate şi ciclopropan).

Interacţiuni:

Sinergism:
- cu potenţarea efectului vasopresor: antidepresive triciclice şi IMAO, iar neurosimpatolitice (reserpina, guanetidina), exclusiv la începutul tratamentului cu acestea (1-2 săptămâni);
- cu potenţarea excitabilităţii miocardice şi fibrilaţie ventriculară: anestezice generale (halogenate, ciclopropan), digitalice, chinidina.

Incompatibilităţi în soluţie:

Atenţie! a nu se asocia în perfuzia cu NA, alte medicamente.

Soluţia de NA este incompatibilă cu: perfuzia de bicarbonat de sodiu, soluţiile de săruri de acizi şi de baze, medicamente oxidante.

Influenţarea testelor de laborator: cresc acizii graşi liberi şi colesterolul.

ADRENALINA (ADR)

Sin.: EPINEFRINA, SUPRARENINA.

Str. chim.: structura NA, dar cu radical metil la amină (radicalul metil imprimă efecte beta-2) şi deci cu:
- efecte alfa;
- efecte stimulatoare beta-1, centrale şi cardiace;
- efecte inhibitoare beta-2 periferice.

Propr. fiz. chim. şi Fcin.: similare cu NA, dar cu difuziune în SNC, datorită unei uşoare lipofilii imprimate de radicalul metil grefat la amină (deci şi cu efecte stimulante centrale).

Fdin.:

Adrenergic neselectiv, cu efecte adrenergice de tip: alfa-1, alfa-2, beta-1, beta-2.

Aparat cardio-vascular:
- efecte pozitive pe toate funcţiile miocardului contractil (contractilitate, excitabilitate) şi excito-conductor (ritmicitate cu tahicardie, conductibilitate) (efecte alfa-1 şi beta-1);
- vasoconstricţie arteriolară şi venoasă (efect alfa-1), urmată de vasodilataţie la concentraţiile mici (efect beta-2);
- hipertensiune arterială sistolică (efect beta-1) (diminuată, anulată sau inversată la hipotensiune de către alfa-1 adrenolitice); hipotensiune diastolică (efect beta-2);
- scade fragilitatea capilară.

Aparat respirator:
- bronhodilataţie (efect beta-2), hiposecreţie bronşică, scăderea edemului mucoasei (efecte alfa-1);
- creşterea minut-volumului respirator (stimularea centrului respirator bulbar);
- efect terapeutic în criza de astm bronşic (efect beta-2).

Efecte metabolice:
- lipoliza (efect beta-3);
- glicogenoliza hepatică (alfa-1 şi beta-2) şi în muşchii scheletici (beta-2), cu hiperglicemie şi hiperlactacidemie.

Ftox.:

RA sunt de tip efecte secundare, de scurtă durată prin biotransformare rapidă:

- RA cardio-vasculare similare NA (HTA, paloarea tegumentelor, lipotimie, aritmii, palpitaţii) şi tahicardie;
- SNC - stimulare (difuziune prin bariera hemato-encefalică) cu anxietate, tremor, tahipnee şi lipotimie.

RA de tip toleranţă acută (*tahifilaxie*) apare la utilizarea repetată frecvent, în astmul bronşic.

RA de iritaţie a căilor respiratorii, la administrare frecventă în aerosoli cu agravare şi cu stare de rău astmatic.

Fter.:

Indicaţiile terapeutice se bazează pe acţiunile farmacodinamice principale: vasoconstrictoare locală şi generală, stimulatoare cardiacă, bronhodilatatoare.

- Ca vasoconstrictor general şi antagonist fiziologic al histaminei: manifestări alergice grave (şoc anafilactic, boala serului, edem Quincke); *în şocul anafilactic* ADR reprezintă medicaţie de elecţie;
- Ca vasoconstrictor local: asociată anestezicelor locale cu efect secundar vasodilatator (procaina), pentru a le prelungi durata acţiunii locale şi a reduce sângerarea în stomatologie;
- Ca stimulant cardiac: în reanimare cardiacă (stop cardiac la electrocutaţi, înecaţi);
- Ca bronhodilatator (în lipsa adrenomimeticelor beta selective): în criza de astm bronşic.

Fgraf.:

Soluţie injectabilă 1 ‰ (ADR clorh); soluţie magistrală neinjectabilă 1 % (pentru aerosoli).

Căile de administrare:

- s.c., i.m., ca vasoconstrictor general, doze de 0,2-0,5 mg o dată;
- i.v. lent şi intracardiac (1/2 ml din fiola 1‰, diluat cu 10 ml ser fiziologic), în reanimare cardiacă;
- s.c. (din fiola 1 ‰) sau aerosoli (din soluţia 1%), în astm bronşic.

Fepid.:

CI în patologia cardio-vasculară:

- CI similare cu NA (HTA, ateroscleroză, cardiopatie ischemică, aritmii, insuficienţă cardiacă);
- insuficienţa circulatorie cerebrală;

Precauţii:

- similare cu NA (hipertiroidieni, asociere cu anestezice generale halogenate);
- boala Parkinson (potenţează tremorul) şi asociere cu antiparkinsoniene;
- diabetici şi asociere cu antidiabetice.

Interacţiuni:

- similare cu NA (anestezice generale halogenate, digitalice);
- sinergişm de potenţare cu excitante SNC (cafeina);
- antagonizarea efectului antiparkinsonienelor.

Incompatibilităţi în soluţie: similare NA.

Influenţarea testelor de laborator:

Cresc: glicemia, acidul lactic; acizii graşi liberi, colesterolul;

EFEDRINA

Sin.: EFITONINA (racemicul).

Str. chim.: derivat de beta-feniletilamină (structura de ADR, fără hidroxilii fenolici şi cu un radical metil în poziţia alfa).

Propr. fiz. chim.: alcaloid din specii de Efedra; izomerul levogir este mai activ ca racemicul; lipofilie crescută.

Fcin.: Absorbţie bună per os şi difuziune bună în SNC (datorită lipofiliei); Bd p.o. bună, fară efect de prim pasaj intestinal (absenţa hidroxililor fenolici şi biotransformării de către COMT intestinală);

Biotransformare catalizată de MAO cu viteză redusă (datorită radicalului metil grefat în poziţia alfa); durată medie de acţiune, mult mai mare comparativ cu catecolaminele (2-3 ore, p.o.).

Fdin.:

Efedrina este simpatomimetic cu *mecanism mixt*:

- adrenomimetic neselectiv alfa şi beta, cu efecte adrenergice de tip alfa-1, alfa-2, beta-1, beta-2;
- neurosimpatomimetic prin favorizarea eliberării şi acumulării NA în fanta sinaptică (gruparea metil grefată în poziţia alfa).

Efecte similare ADR, cu următoarele deosebiri:

- durata mai mare (durată medie de acţiune);
- stimulant SNC mai puternic.

Ftox.:

RA similare cu ADR. *RA de excitaţie SNC*, mai puternice (anxietate, agitaţie, tremor, insomnie).

Fter.:

Acţiunile farmacoterapeutice:

- similare cu ADR (vasoconstrictoare generală şi locală, stimulantă cardiacă, bronhodilatatoare);
- stimulantă SNC;
- midriatică.

Indicaţii:

- Ca vasoconstrictor general: hipotensiune cronică şi posturală;
- Ca vasoconstrictor local: ca decongestiv al mucoasei nazale, în rinite;
- Ca stimulant cardiac: în blocul cardiac (sindrom Adams-Stokes);
- Ca bronhodilatator: în tratamentul de fond al astmului bronşic;
- Ca midriatic: în oftalmologie;
- Ca stimulant SNC: în supradozarea inhibitoarelor SNC, narcolepsie.

Fgraf.:

Căile de admin.: oral, s.c. sau i.m. pentru acţiuni sistemice; intranazal sau în sacul conjunctival, pentru acţiunile locale.

Posologie p.o.: 15-60 mg la 2-3 ore.

Fepid.: *CI şi precauţii* comune cu ADR.

Interacţiuni:

Asocierea cu medicamente ce alcalinizează urina (perfuzii cu alcalinizante, diuretice inhibitoare ale anhidrazei carbonice ca acetazolamida) creşte reabsorbţia tubulară, diminuă eliminarea urinară şi creşte toxicitatea efedrinei.

ETILEFRINA

Str. chim.: structura NA, cu etil la amină (efecte beta).
Fdin.: Adrenomimetic alfa si beta, cu o predominanţă beta. Durată de acţiune, medie.
Fter.:
Indicaţii:
- hipotensiune accentuată izovolemică (din intervenţii chirurgicale, infarct de miocard);
- stări hipotensive uşoare (din astenie, convalescenţă); hTA ortostatică.

Fgraf.:
Căi de admin.: per os, i.v. în perfuzie.
Posologie: p.o. 5 mg de 2-3 ori/zi; i.v. în perfuzie 10 mg diluată în 250 ml soluţie glucozată izotonă.

FENILEFRINA

Str. chim.: structura de ADR, fără hidroxil în poziţia 4 (nu este biotransformată de COMT).
Fdin.: Adrenomimetic *selectiv alfa-1*. Durată medie de acţiune.
Fter.: Indicaţii ca vasoconstrictor general (în hipotensiunea din rahianestezie) şi local (decongestiv nasal şi ocular; midriatic).
Fgraf.:
Căi de admin.: p.o., s.c., i.m., i.v. lent sau în perfuzie, topic.
Posologie: p.o. 60-150 mg/zi; s.c., i.m., 5 mg; i.v. lent 0,1-0,5 mg; în oftalmologie, soluţie oftalmică 2,5 %, 1-2 picături de 4 ori/zi; decongestiv nazal, soluţie sau spray nazal.

NAFAZOLINA

Str. chim.: derivat de etilimidazol.
Fdin.: Adrenomimetic alfa şi beta, cu predominanţă alfa.
Ftox.:
- La administrarea locală mai mult de o săptămână, apare autolimitarea efectului prin instalarea tahifilaxiei.
- Tratamentul abuziv poate antrena "rebound" hiperemic cu agravarea simptomelor.
- Prin absorbţie la nivelul mucoasei nazale inflamate, pot să apară RA sistemice.

Fter. şi Fgraf.:
Indicat exclusiv local, ca vasoconstrictor, în rinite şi conjunctivite.
Soluţie oftalmică 0,01 %, 0,1 % (forte), instilaţie în sacul conjunctival, 1 picătură de 2-3 ori/zi.
Soluţie nazală 0,1-1%, 1 picătură de 2-3 ori/zi.
ATENŢIE! Pentru copii, se diluează cu apă distilată 1:1.

PSEUDOEFEDRINA

Str. chim.: stereoizomer al efedrinei, cu efecte simpatomimetice mai slabe; ca urmare, poate fi utilizată ca vasoconstrictor decongestionant nazal, în administrare sistemică (per os).
Fcin.: absorbţie p.o bună; biotransformare redusă; epurare renală (majoritar nebiotransformată); difuzează prin placentă şi în laptele matern; T1/2 mediu.

Atenţie! Eliminarea renală este redusă în caz de alcalinizare a urinii.
Fdin.: Adrenomimetic alfa şi beta. Profil farmacologic similar efedrinei, cu deosebirea că intensitatea efectelor stimulante SNC şi cardiovasculate este mai redusă.
Ftox.:
Avantajele administrării sistemice, pentru efect decongestiv al mucoaselor:
- efecte secundare adrenomimetice slabe, atât centrale (agitaţie, tremor, insomnie), cât şi cardiovasculare (tahicardie, HTA).
- absenţa RA manifestate la administrarea locală excesivă (efectul rebound congestiv şi autolimitarea efectului prin tahifilaxie).

Dezavantaj: riscul efectelor secundare adrenomimetice stimulante centrale şi cardiovasculare.
Fepid.: Precauţie la pacienţii cu risc.
CI: HTA, cardiopatie ischemică, tahicardie, tahiaritmii, hipertiroidie, insomnie, glaucom, adenom de prostată, diabet; sarcină şi alăptare (difuzează şi produce efecte la făt şi sugar); copii (sub 6 ani); sportivi (atenţie! Produs de dopaj!).
Fter.: Indicaţie ca vasoconstrictor decongestionant cu administrare per os în stări congestive ale mucoasei nazale (rinite vasculare sau alergice, febra fânului).
Fgraf.:
Posologie p.o.: adulţi şi copii peste 12 ani, 60 mg de 3-4 ori / zi; copii (6-12 ani), 30 mg de 3-4 ori/zi.

2.3. SIMPATOMIMETICE VASODILATATOARE PERIFERICE

Reprezentanţi: isoxsuprina, bufenina şi bametan.
Sunt beta-2 adrenergice selective.
Fter.: Indicaţii în insuficienţe circulatorii centrale şi periferice (arterite ale membrelor inferioare, boala Raynaud, flebite).
(A se vedea pct. 2.4. şi Secţiunea V: Vasodilatatoare periferice).

2.4. SIMPATOMIMETICE TOCOLITICE

Reprezentanţi: isoxsuprina, hexoprenalina, fenoterol, terbutalina şi ritodrina.
Sunt beta-2 adrenergice selective.
(A se vedea şi Secţiunea XII: Medicaţia uterină).

ISOXSUPRINA

Fdin.:
Beta-2 adrenergic selectiv şi *spasmolitic musculotrop.*
Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii:
- Ca vasodilatator arteriolar şi capilar, periferic şi central, în:
  - insuficienţe circulatorii periferice de tip hiperton (arterite ale membrelor inferioare, boala Raynaud, acrocianoza);
  - insuficienţa circulatorie cerebrală şi retiniană (ateroscleroza cerebrală, ateroscleroza arterei centrale a retinei);

- Ca relaxant uterin (tocolitic), mai ales pe uterul gravid, în: iminența de travaliu prematur și contracții uterine exagerate în travaliu.

Căi de admin.: oral, i.m., i.v. În timpul perfuziei i.v. se supraveghează TA.
Posologie:
- Ca vasodilatator, p.o. 20 mg de 3-4 ori/zi, 2-3 luni; i.m. 10 mg de 2-3 ori/zi;
- Ca tocolitic în iminență de travaliu prematur și avort, i.v. în perfuzie, câte 1-1,5 ml/min, crescând din 15 în 15 minute, până la maxim 2,5 ml/min, din soluția diluată 100 mg isoxsuprină la 500 ml soluție de glucoză 5%; după o oră de la oprirea contracțiilor, se trece la injecții i.m. câte 10 mg la 3 ore timp de 24 h și apoi p.o. 20 mg la 4-8 h timp de 24-48 h; se continuă cu tratament p.o. 20-40 mg de 4 ori/zi, până la termen.

Ftox.: RA stimulante cardiace și centrale și hipotensiune arterială (la doze mari).
Fepid. - *Cl*: hemoragie, post partum.

2.5. SIMPATOMIMETICE STIMULANTE CARDIACE

Reprezentanți: ADR, izoprenalina, dopamina, dobutamina, prenalterol.
Farmacoterapie: Indicație în șoc cardiogen, decompensare cardiacă.
(A se vedea și Secțiunea V: Stimulante cardiace).

DOPAMINA (DA)

Str. chim.: catecolamină (structura NA, fără hidroxil în poziția beta).
Fcin.: similară celorlalte catecolamine neuromediatori (NA, ADR).
Inactivă oral (biodegradată de COMT la nivel intestinal). Nu difuzează în SNC. T1/2 i.v. cca. 2 min.
Fdin.:
Dopamina este neuromediator central și periferic, al sistemului dopaminergic.
Farmacodinamic, receptorii activați și efectele sunt în funcție de doză și anume:
- la *doze mici* (sub 10 μg/kg/min), este dopaminergic, activând receptorii *D-1* periferici din arterele renale, mezenterice, coronare, producând vasodilatație (stimularea adenilatciclazei membranare și creșterea conc. de AMPc) și în consecință creșterea diurezei și natriurezei;
- la *doze medii* (10 μg/kg/min), este *beta-1* adrenergic, stimulând toate funcțiile miocardice; este și adrenergic indirect, favorizând eliberarea NA; efect tahicardizant mai slab ca izoprenalina;
- la *doze mari* (peste 15 μg/kg/min), este *alfa-1* adrenergic, producând vasoconstricție.

Fter. și Fgraf.:
Indicații: șocul cardiogen, șocul cu oligurie.
Posologie: perfuzie i.v., diluată 50 mg în 250 ml sol. glucozată 5% sau ser fiziologic, în venele mari ale piciorului (administrarea paravenoasă produce ischemie și necroză prin efect intens alfa-1), 2-5 μg/kg/min, crescând gradat până la 10-30 μg/kg/min (0,01-0,03 mg/kg/min), în funcție de caz.
Ftox. și Fepid.: similare NA și ADR.
Interacțiuni: *Antagonism cu neurolepticele (haloperidol, etc.).*

DOBUTAMINA

Str. chim.: de catecolamină.
Fcin.: similară celorlalte catecolamine; este inactivă per os (ca și NA, ADR și DA). T1/2 i.v. cca 2 min. Nu difuzează în SNC.

Fdin.: Este *predominant beta-1 adrenergic.*
Mixtura racemică are *doi enantiomeri*:
(+) este beta-1 agonist și alfa-1 antagonist;
(-) este alfa-1 agonist.
Nu are efecte vasodilatatoare D-1 dopaminergice, ca dopamina.
Fter. și Fgraf.: Indicații în șocul cardiogen, infarct miocardic, decompensare (insuficiență) cardiacă datorată bolilor organice miocardice congestive, infarctului de miocard sau după chirurgia cardiacă.
Posologie: i.v. în perfuzie: 2,5-10 μg/kg/min (0,0025-0,01 mg/kg/min), începând cu o doză mică și crescând progresiv.

PRENALTEROL

Fdin.: Este *beta-1 adrenergic selectiv*, cu efect inotrop pozitiv evident și efect tahicardic redus.
Fter.: Indicații similare dobutaminei.

2.6. SIMPATOMIMETICE BRONHODILATATOARE

Clasificare:
- Neselective (alfa și beta): ADR, efedrina;
- Neselective (beta-1 și beta-2): isoproterenol (isoprenalina);
- Selective (beta-2): metaproterenol (orciprenalina), terbutalina, albuterol (salbutamol), fenoterol, salmeterol, bambuterol, clenbuterol, formoterol.

Selectivitatea pentru receptorii beta-2 crește cu creșterea mărimii radicalului grefat la amină.
Fdin. și Ftox.:
Beta-2 adrenergicele selective au efect bronhodilatator, fără efectele secundare de tip beta-1 (pe care le au beta adrenergicele neselective și anume: efecte stimulante cardiace și centrale).
Fter. și Fgraf.: Indicații în astmul bronșic, criză și fond. Căi de administrare: respirator (aerosoli), per os, s.c.
(A se vedea la Secțiunea IV: Antiastmatice).

3. SIMPATOLITICE

3.1. BAZE FARMACOLOGICE

3.1.1. Definiție

Simpatoliticele (Slit) diminuă sau anulează unele sau toate efectele stimulării fibrelor simpatice postganglionare și activării sinapselor neuroefectoare simpatice și antagonizează unele efecte ale Smim.
Locul acțiunii: sinapsele neuroefectoare simpatice, de la nivelul miocardului, mușchilor netezi, glandelor exocrine cu excepția glandelor sudoripare (domeniul adrenergic periferic).
Unele (tip clonidină) au și efect simpatolitic central.

3.1.2. Clasificare

a) **În functie de mecanismul de acţiune simpatoliticele se împart în:**
- ADRENOLITICE - cu mecanism direct asupra receptorilor, blocând receptorii adrenergici (antagonişti);
- NEUROSIMPATOLITICE - cu mecanism indirect, influenţând metabolismul NA, în sens negativ;
- SIMPATOLITICE AGONIŞTI PRESINAPTICI ALFA-2, tip clonidină - cu mecanism presinaptic, agonist alfa-2, stimulând recaptarea NA din fantă.

b) **Adrenoliticele se subclasifică în funcţie de selectivitatea pentru receptori în:**
- ALFA-ADRENOLITICE (Blocante alfa-adrenergice);
- BETA-ADRENOLITICE (Blocante beta-adrenergice).

c) **ALFA-ADRENOLITICELE se împart în funcţie de structura chimică în:**
- Alcaloizii din cornul secarei, dihidrogenaţi (dihidroergotoxina) şi analogii (nicergolina);
- Imidazoli (tolazolina, fentolamina);
- Beta-haloalchilamine (fenoxibenzamina, dibenamina);
- Chinazoline (prazosin, doxazosin, terazosin, trimazosin, alfuzosin).
- Alte structuri (tamsulosin, urapidil, ketanserina).

d) **BETA-ADRENOLITICELE se împart în funcţie de selectivitatea pe receptorii beta-1 şi puritatea efectului, în:**
- Beta neselective, de tip propranolol (propranolol, alprenolol, oxprenolol, pindolol, labetalol, carvedilol, timolol, tertalolol, nadolol, sotalol);
- Beta-1 selective, de tip atenolol (atenolol, acebutolol, metoprolol, betaxolol, bisoprolol, celiprolol, esmolol, nebivolol);
- Beta-neselective dar pure (timolol, sotalol);
- Beta-1 selective şi pure (atenolol);
- Beta neselective şi alfa-adrenolitice (labetalol, carvedilol);
- Beta-adrenolitice cu acţiune de tip chinidinic (propranolol, metoprolol, nadolol);
- Beta-adrenolitice cu acţiune simpatomimetică (pindolol, esmolol);
- Beta-adrenolitice cu acţiuni simpatomimetică şi de tip chinidinic (acebutolol, alprenolol, oxprenolol).

e) **NEUROSIMPATOLITICELE se împart după mecanismul intim prin care intervin în metabolismul NA, în:**
- Golirea (depletirea) depozitelor de NA (reserpina, guanetidina);
- Blocarea eliberării NA (bretilium);
- Inhibarea sintezei NA (alfa-metildopa).

f) **SIMPATOLITICE AGONIŞTI PRESINAPTICI ALFA-2**, de tip clonidina (clonidina, apraclònidina, brimonidina, tizanidina, guanfacin, guanabenz, moxonidina, rilmenidina). Este un grup aparte de simpatolitice constituit din simpatoliticele cu mecanism de acţiune agonist asupra receptorilor modulatori presinaptici alfa-2, sau/şi agonist al receptorilor centrali imidazolici I-1.

3.2. ALFA-ADRENOLITICE

3.2.1. Baze farmacocinetice şi farmacodinamice

Farmacocinetică: Biodisponibilitate redusă p.o. (20-75%), datorită efectului primului pasaj intestinal (alcaloizii peptidici din ergot) sau hepatic (chinazoline) sau absorbţiei reduse (beta-haloalchilamine), sau atât absorbţiei reduse cât şi primului pasaj (fentolamina).

Farmacodinamie:

Efecte:
- de tip alfa adrenolitic ;
- alte acţiuni, specifice grupei chimice.

Efecte alfa adrenolitice:

Diminuă sau anulează efectele aminelor simpatomimetice de tip alfa-adrenomimetic, iar la doze mai mari blochează şi efectele excitării nervilor simpatici, manifestate la nivelul receptorilor alfa.

Inhibă în special efectele stimulatoare de tip alfa-1 (vasoconstricţia) şi mai slab efectele inhibitoare de tip alfa-2.

Inversează efectul hipertensor al ADR (alfa-1), la hipotensiune (efect beta-2), ca urmare a anulării efectelor de tip alfa-1.

Efectele cardio-vasculare:
- vasodilatatie cu hipotensiune arterială;
- tahicardie reflexă.

Alte efecte alfa-1 adrenolitice:
- diminuarea contracţiei capsulei splenice, uterului gravid şi sfincterelor;
- mioză pasivă.
- diminuă reflexele presoare adrenergice.

3.2.2. Alcaloizii cornului secarei şi analogii

Str. ch.: nucleul de bază este *ergolina*.

Ergolina are *asemănare sterică cu neuromediatorii aminergici: NA, DA, 5-HT*. De aceea, derivaţii de ergolină au afinitate pentru receptorii adrenergici, dopaminergici şi serotoninergici, de intensitate diferită, funcţie de tipul de derivat.

Clasificare: după criteriile origine, structură şi utilizarea farmacoterapeutică.

a) **Funcţie de origine:**
- alcaloizi naturali: amidici (ergometrina); peptidici (ergotamina, ergotoxina);
- de semisinteză: amidici (metilergometrina, metisergida); peptidici (dihidroergotamina, dihidroergotoxina, bromocriptina); derivaţi de lisergol (nicergolina).

Derivaţii peptidici au o selectivitate pentru receptorii adrenergici postsinaptici. Derivaţii amidici nu sunt selectivi, având afinitate şi pentru receptorii dopaminergici, serotoninergici şi adrenergici presinaptici.

b) **Funcţie de utilizarea farmacoterapeutică:**
- *Vasoconstrictoare* prin mecanism: *alfa-adrenomimetic* predominant (ergotamina, ergotoxina, dihidroergotamina); agonist serotoninergic (ergotamina);
- *Vasodilatatoare* prin mecanism *alfa-adrenolitic* predominant (dihidroergotoxina, nicergolina); antagonist serotoninic 5HT2A/2C (metisergida);
- *Ocitocice* prin mecanism alfa-1 adrenergic predominant (ergometrina, metilergometrina); metisergida prin metabolitul metilergometrina;
- *Acţiuni neuro-endocrine*: agonişti dopaminergici antiparkinsonieni (bromocriptina); inhibitori ai secreţiei de prolactină (bromocriptina, cabergolina).

Farmacocinetică:

Derivaţii peptidici de acid lisergic (ergotamina, ergotoxina şi mai ales derivaţii dihidrogenaţi) au *Bd per os limitată*, datorită biotransformarii înalte la primul pasaj; eliminare prin bilă şi fecale.

3.2.2.1. Alcaloizii naturali şi derivaţi dihidrogenaţi vasoconstrictori

Reprezentanţi: ergotamina şi dihidroergotamina
Mecanism de tip agonist-antagonist, variabil în funcţie de compus şi de doze:
- agonist adrenergic alfa-1 parţial, cu activitate intrinsecă mică (submaximală); în consecinţă, la doze mari, comportament antagonist adrenergic alfa-1;
- agonist serotoninergic parţial, cu activitate intrinsecă mare.

Farmacodinamie:
Acţiunile farmcodinamice rezultante din cele două mecanisme, la doze uzuale terapeutice:
- vasoconstricţie arterială şi venoasă, cu predominanţă în teritoriul venos;
- creşterea rezistenţei periferice cu tendinţă la HTA (pronunţată la administrarea injectabilă);
- vasoconstricţie carotidiană cu scăderea presiunii în arterele extra- şi intracraniene, utilă în criza de migrenă (când se produce distensia vasculară dureroasă);
- şuntarea (oprirea) fluxului sanguin dinspre carotidă către vena jugulară, prin închiderea anastomozelor arteriovenoase, cu dirijarea sângelui spre creier, mecanism util în criza de migrenă (când se produce deschiderea anastomozelor arteriovenoase, cu instalarea hipoxiei cerebrale);
- acţiune ocitocică.

Comportamentul asupra receptorilor alfa-1, la dozele terapeutice:
- ergotamina, ca agonist mediu (alfa-1 adrenomimetic moderat);
- dihidroergotamina, ca agonist-antagonist slab (alfa-1 adrenomimetic slab şi alfa-1 adrenolitic slab);
- dihidroergotoxina se comportă ca antagonist mediu (alfa-1 adrenolitic moderat).

ERGOTAMINA

Fdin.: *Agonist parţial adrenergic alfa-1 şi serotoninergic.*
Efecte:
- vasoconstricţie arteriolară şi venoasă în special în teritoriul carotidian şi pe vasele cerebrale;
- ocitocic puternic pe uterul gravid;
- inhibiţie miocardică directă şi prin stimularea centrului vagal: bradicardie;
- efecte SNC: sedativ; deprimă centrii vasomotor, respirator, termoregulator; stimulează centrul vomei.

Ftox.: greţuri, vărsături *(nu se administrează pe nemâncate)*.
Intoxicaţia acută (*Ergotismul acut*) se tratează în condiţii de spitalizare, prin:
- vasodilatatoare (papaverina, nitroprusiat de sodiu);
- heparină, perfuzie.

Fter.:
Indicaţii:
- Ca vasoconstrictor în: migrenă, criză; asociată cu cafeina (vasoconstrictor) ce creşte absorbţia ergotaminei şi potenţează efectul; cefalee post rahianestezie;
- Ca ocitocic, în: metroragii; post-partum (închide sinusurile venoase uterine, opreşte hemoragia, favorizează retracţia uterină);

Fepid.:
CI:
- HTA, cardiopatie ischemică, infarct de miocard, tulburări circulatorii periferice hipertone;
- asocierea cu unele antibiotice care favorizează accidentele datorate efectelor alfa-1 adrenergice şi anume: macrolide (eritromicina), cicline (tetraciclina, doxiciclina).

Fgraf.:
În criza de migrenă, precoce, în perioada prodromală sau la începutul crizei.
Posologie: p.o. iniţial 2 mg, apoi câte 1 mg la 30 min (max. 6 mg/zi şi 12 mg pe săptămână); i.m. 0,5-1,5 mg o dată (max. 3 mg/săptămână).
În asociere cu cafeina (1 mg ergotamină + 100 mg cafeină).

Interacţiuni:
- Smim. (accentuează HTA);
- Alcool, tutun (accentuează cefaleea).

DIHIDROERGOTAMINA

Fdin.: Agonist-antagonist alfa-1, în funcţie de doză. Se poate comporta ca: alfa-1 adrenomimetic slab şi ca alfa-1 adrenolitic slab.
Efecte:
- alfa-1 adrenomimetic mai slab ca ergotamina (vasoconstricţie mai slabă; nu este ocitocic); efectul vasoconstrictor este mai evident în teritoriul venos (acţiune venotonică) şi slab în teritoriul arteriolar;
- alfa-1 adrenolitic slab în teritoriul arterial (arteriolodilataţie slabă);
- sedativ SNC; efect moderator pe centrul vasomotor bulbar.

Ftox: RA: greaţă, vomă (stimulează centrul vomei).
Fter:
Indicaţii în: migrenă (criză şi tratament de fond); sindrom hipotensor ortostatic şi hTA cronică; de elecţie în hipotonie venoasă.
Fepid.: *CI:* HTA, tulburări vasculare hipertone grave .
Fgraf.: metasulfonat sau bitartrat.
Căi de admin. în crize de migrenă şi urgenţe hipotensive: i.m., i.v.
Căi de admin. de fond: per os, în cure de 2 luni, cu pauză de 1 lună.
Posologie: în hTA, 3 mg de 3 ori/zi; profilactic, în migrenă 1-2 mg de 3 ori/zi; i.m. sau i.v. 0,5-1 mg (max. 2 mg/zi şi 6 mg/săptămână).

3.2.2.2. Derivaţi dihidrogenaţi vasodilatatori

DIHIDROERGOTOXINA

Sin.: Co-dergocrina.
Este amestec în părţi egale de: dihidroergocornină, dihidroergocristină, dihidroergocriptină.
Fcin.: *Bd per os* redusă (cca *25%*). Eliminare predominantă prin bilă şi scaun. T1/2 lung (cca 13 ore).
Fdin.: *alfa-adrenolitic* (arteriolodilataţie mai ales centrală; creşte fluxul sanguin cerebral şi retinian; ameliorează oxigenarea şi metabolismul cerebral; hipotensiune arterială redusă sau nu influenţează TA);
Ftox.: greaţă, vărsături (----> *nu se administrează pe nemâncate*).
Fter.:
- Insuficienţa circulatorie cerebrală (diminuarea ameţelilor, zgomotelor din urechi, asteniei, ameliorarea memoriei); accidente cerebrale ischemice acute (perfuzie i.v.); retinopatii de etiologie vasculară;
- HTA cu valori ridicate;
- Tulburări circulatorii periferice hipertone (arteriopatii, boala Raynaud).

Fepid.: *CI:* hTA.

Fgraf.: metansulfonat. Se administrează pe mâncate. Dozele sunt crescute treptat.

Căi de administrare: p.o., i.m., i.v., bolus, iar în urgenţe, perfuzie i.v. diluată în sol. glucozată 5%.

Posologie: p.o. 0,25-1 mg de 3 ori/zi, 2-6 luni; i.m. 0,3-0,6 mg de 1-2 ori/zi; i.v. inj. sau perfuzie, 0,6-1,5 mg.

3.2.2.3. Analogi

NICERGOLINA

Str. chim.: *acid lisergic hidrogenat şi acid nicotinic.* Cele două componente îşi potenţează efectul vasodilatator (alfa-1 adrenolitic şi musculotrop).

Fcin.: Absorbţie bună per os; concentrare şi metabolizare în ficat, prin desfacerea legăturii ester şi glucuronoconjugare; excreţie urinară.

Fdin.:

- vasodilatator prin două mecanisme: *alfa adrenolitic şi musculotrop*;
- nu influenţează semnificativ TA; potenţează efectul antihipertensivelor;
- antiagregant plachetar.

Ftox.: hTA ortostatică, somnolenţă.

Fter.: Indicaţie în insuficienţa circulatorie hipertonă cerebrală şi periferică, forme acute sau cronice.

Fepid.:

CI: hTA, hemoragii acute; asocierea cu alte adrenolitice alfa sau beta.

Fgraf.:

Posologie: p.o. (înainte de masă) iniţial 10-20 mg de 3 ori/zi; doza de întreţinere 5-30 mg de 3 ori/zi, câteva luni; injectabil i.m. 2-4 mg de 1-2 ori/zi; perfuzie i.v. 2-8 mg în 250 mg soluţie glucozată 5% sau ser fiziologic.

3.2.3. Etilimidazoli

TOLAZOLINA

Fcin.: *Bd per os, mare* (bine absorbită digestiv; biotransformată puţin); excreţie renală.

Fdin.:

Spectru larg de acţiuni (*neselectivitate*):

- *alfa-1 adrenolitic postsinaptic (arteriolodilataţie), la doze medii şi mari*;
- *simpatomimetic indirect*, prin mecanism antagonist pe receptorii alfa-2 presinaptici (tahicardie), la doze mici;
- *parasimpatomimetic* (bradicardie, stimularea tubului digestiv: motilitate şi secreţii);
- *histaminergic* (vasodilataţie, hipersecreţie gastrică).

Rezultanta efectelor:

- arteriolodilataţie generală intensă (efecte alfa-1 adrenolitic şi histaminergic H1);
- efecte cardiace nule (tahicardie neuro-simpatomimetică şi bradicardie PS-mimetică);
- efect proulcerigen pronunţat (efecte PS-mimetic şi H1 histaminergic).

Ftox.:

Efecte secundare de tip parasimpatomimetic şi histaminergic, la nivelul tubului digestiv (hiperaciditate gastrică, pirozis, dureri epigastrice, accelerarea tranzitului).

Fter.:

- Tulburări circulatorii periferice spastice; insuficienţă circulatorie periferică, ocluzie arterială acută;
- Feocromocitom, crize mari (în asociere cu propranolol).

Fepid.: *CI: gastrită şi ulcer gastroduodenal.*

Fgraf.: Căi de administrare: p.o., s.c., i.m, i.v. În ocluzie arterială acută : i.a.

Posologie: p.o. iniţial 6-12,5 mg/zi, apoi 25 mg de 3-6 ori/zi; injectabil i.m. sau i.v. 10-50 mg/zi.

FENTOLAMINA

Fcin.:

Bd per os redusă (absorbţie per os redusă, cca 20%; biotransformare la primul pasaj, în proporţii ridicate).

Fdin.:

- *alfa-1 adrenolitic (vasodilataţie), la doze medii şi mari;*
- *simpatomimetic indirect*, de tip antagonist pe receptorii presinaptici alfa-2 (tahicardie intensă), la doze mici.

Ftox.: RA de intensitate mai mică şi incidenţă mai redusă, faţă de tolazolină.

Fter.:

Indicaţii:

- HTA din feocromocitom (diagnostic şi tratament patogenic).

Diagnosticul feocromocitomului: în criza de HTA, se admin. fentolamina i.m. sau i.v.; dacă TA scade cu peste 25%, se suspectează prezenţa feocromocitomului.

- *Tratamentul necrozei pielii în urma injectării accidentale paravenoase a NA .*

Fepid.: *CI:* la coronarieni.

Fgraf.: i.v. în perfuzie 0,1-2 mg/min, 5-60 mg în 10-30 minute.

3.2.4. Beta-haloalchilamine

Reprezentanţi: fenoxibenzamina, dibenamina. Se utilizează rar, ca *medicaţie de rezervă.*

Fcin.:

Inactive, devin active în organism, prin *ciclizare la derivaţi de etilenimoniu activi.*

Absorbţie per os foarte redusă (sub 30%).

Fdin.:

Fiind *alfa-1 adrenolitice selective* şi ireversibile provoacă vasodilataţie, cu hTA intensă.

Latenţa lungă (1-2 ore), datorită timpului necesar pentru activare.

Durată foarte lungă (3-4 zile) şi intensitate mare de acţiune, datorită modului de legare de receptorii adrenergici alfa (metaboliţii activi, derivaţi de etilenimoniu, alchilează receptorii ireversibil).

Ftox.: hTA în special ortostatică, tahicardie reflexă.

Fter.:

Indicaţii: ca medicaţie de rezervă (datorită mecanismului molecular brutal de acţiune).

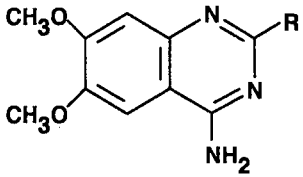
- Tratamentul HTA din feocromocitom.
- Insuficienţa circulatorie periferică acută de tip hiperton.

Fgraf.: oral sau perfuzie i.v.

Posologie: p.o. 10 mg fenoxibenzamină de 2 ori/z, crescând până la 20-40 mg de 2-3 ori/zi.

3.2.5. Chinazoline

Reprezentanţi: prazosin, doxazosin, terazosin, trimazosin, alfuzosin.



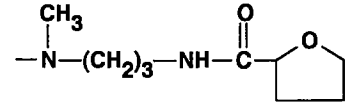
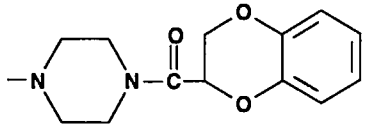
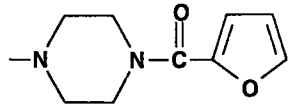
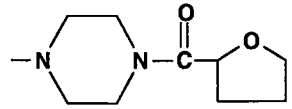
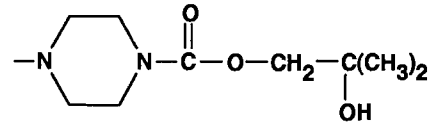
Denumirea	R
Alfluzosin	
Doxazosin	
Prazosin	
Terazosin	
Trimazosin	

Fig. III.5. Structurile chimice ale unor alfa-1 adrenolitice, derivaţi de chinazolină

Fcin.:
- *Bd per os < 75%, datorită efectului primului pasaj hepatic; excepţie: terazosin (90%);*
- procent de *fixare pe proteinele plasmatice*, înalt (*>90%*); în consecinţă latenţa este relativ lungă (câteva ore);
- eliminare biliară şi prin scaun, majoritar, cu posibil circuit entero-hepatic şi prelungirea duratei de acţiune.

Fdin.:
Efecte:
- *alfa-1 adrenolitice selective şi reversibile; efect vasodilatator şi hipotensor intens;*
- *blocarea receptorilor adrenergici alfa-1(subtipul alfa-1A) localizaţi în prostată, cu efecte benefice în hipertrofia benignă de prostată.*

Ftox.: RA: hTA posturală pronunţată la începutul tratamentului (fenomenul primei doze).
Fter.: Indicaţie în *HTA.* (A se vedea şi la Secţiunea V: Antihipertensive).

PRAZOSIN

Fcin.:
- Bd per os cca 60 %, datorită biotransformării intense la primul pasaj hepatic;
- fixare pe proteinele plasmatice (α1-acid glicoproteina) cca 95%;
- eliminare prin bilă şi fecale în majoritate (90%), şi renal.
- T1/2 relativ scurt (2-4 ore).

Fdin.:
- adrenolitic *alfa-1 selectiv* (produce arteriolodilataţie, cu hTA, de durată cca 8 ore; eficacitatea se manifestă evident după 1 -2 luni);
- retenţie de sodiu şi apă;
- *efecte benefice pe metabolismul lipidic: reduce colesterolul plasmatic, trigliceridele, LDL şi VLDL; creşte HDL;*
- sedare.

Ftox.:
RA de tip efecte secundare:
- somnolenţă;
- hTA posturală, colaps, tahicardie reflexă;
- edeme;
- tulburări digestive (greaţă, constipaţie, diaree, hiposalivaţie);

Nu apare fenomenul rebound, datorită duratei lungi de acţiune, dupa întreruperea tratamentului (6-12 h).

Fter.:
HTA toate formele (uşoară, medie, severă), ca medicament *de primă alegere la bolnavi cu următoarele patologii asociate: astm bronşic, insuficienţa cardiacă, aritmii cardiace, gută, hipercolesterolemie.* Monoterapie în etapa 1-a şi asociat (cu diuretice, beta-adrenolitice sau simpatolitice centrale) în etapa a 2-a şi a 3-a.

Fepid.:
CI:
- cardiopatia ischemică este agravată de tahicardia reflexă (se evită agravarea, prin asociere cu beta-adrenolitice);
- insuficienţa hepatică.

Fgraf.: două prize/zi.
După prima doză se stă în clinostatism 30 min.
Dozele sunt crescute treptat, la fiecare priză, pentru a evita "fenomenul primei doze" (hTA ortostatică, palpitaţii).
(Posologia în HTA, la secţiunea V, Antihipertensive).

Interacţiuni:
Nu interacţionează cu: antiaritmice, cardiotonice, antiastmatice.

DOXAZOSIN

Fcin.:
Bd p.o. cca 65%, datorită efectului primului pasaj hepatic; este biotransformat 95%; legare de proteine plasmatice *peste 95%;* excreţie biliară şi prin fecale.
T1/2 cca 9 ore (i. v.). *După doze repetate, T1/2 creşte la cca 20 ore.*

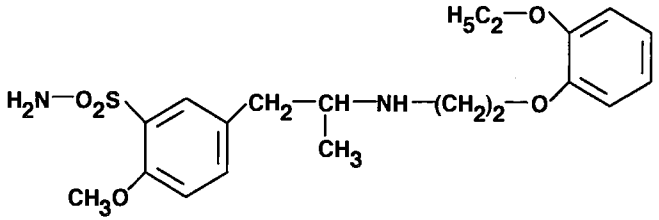
Fdin.:
- vasoconstricţie cu hTA şi tahicardie reflexă;
- efecte benefice pe metabolismul lipidic, ca şi la prazosin.
- *durată mai mare de acţiune, faţă de prazosin (până la 36 ore).*

Fgraf.: o priză/zi.

TERAZOSIN

Fcin.: Bd p.o. cca 90 %; legare de proteinele plasmatice 94%; un metabolit activ; T1/2 cca 12 h.
Fdin.:
Durata mare de acţiune: 24 h.
Ftox.:
ATENŢIE! "fenomenul primei doze" foarte puternic: hTA până la colaps, la iniţierea tratamentului.
Fgraf.: o priză/zi. Doza este crescută treptat, săptămânal.

3.2.6. Alte structuri



Tamsulosin

Fig. III.6. Structura chimică a alfa-1 adrenoliticului tamsulosin

TAMSULOSIN

Str. chim.: benzensulfonamidă.
Fcin.:
- absorbţie p.o. maximă (100%), redusă în contact cu alimentele;
- legare de proteinele plasmatice foarte înaltă (99 ± 1%);
- biotransformare hepatică, catalizată de SOMH dependente de citocromul P450; posibile interacţiuni la asocierea cu alte medicamente biotransformate de acelaşi sistem;
- eliminare urinară în procent mic (~ 13%);
- T1/2 mediu (7 ± 3,5 h); crescut la vârstnici şi în insuficienţa renală.

Mecanism de acţiune: *Adrenolitic cu selectivitate alfa-1A şi alfa-1D* (afinitate redusă faţă de alfa-1B) (Kenny şi colab., 1996).

Prostata conţine subtipurile de receptori adrenergici: alfa-1A şi alfa-1D. În muşchii netezi vasculari predomină receptorii alfa-1B.

Mecanismul constă în blocajul receptorilor alfa-1A din prostată, cu relaxarea muşchilor netezi ai trigonului vezicii urinare, capsulei prostatei şi uretrei prostatice şi diminuarea rezistenţei opusă la scurgerea urinei.

Fdin.:
- relaxarea specifică a muşchilor netezi ai capsulei prostatei căilor urinare, cu scăderea rezistenţei opusă fluxului urinar (efect alfa-1A);
- relaxarea slabă a muşchilor netezi vasculari, cu tendinţă slabă spre hTA ortostatică (efect alfa-1B).

Ftox.:
- efecte secundare locale, la nivelul prostatei: afectarea ejaculării;
- efecte secundare sistemice reduse (comparativ cu adrenoliticele neselective alfa-1, de tip prazosin);

Totuşi, este posibilă instalarea hTA ortostatică, cu sincopă.
Măsură terapeutică: poziţie şezând sau culcat, până la dispariţia simptomelor.

Fter.:
Indicaţie în hiperplazia benignă de prostată (HBP); creşte rapid fluxul urinar şi ameliorează simptomele; eficacitate maximă după tratament de 4-6 săptămâni.
Fgraf.:
Administrare p.o. 0,4 – 0,8 mg/zi, în priză unică, după micul dejun.
Atenţie! Dozele se reduc în insuficienţa renală.

3.3. BETA-ADRENOLITICE

3.3.1. Baze farmacologice

Str. chim.: derivaţi de propranol amină; R-OCH_2- CHOH- CH_2- NH-R
S-enantiomerii sunt de 100 de ori mai potenţi comparativ cu R-enantiomerii.
Propr. fiz.-chim.: *Diferă prin: coeficientul de partiţie lipide/apa şi în corelaţie; prin profilul farmacocinetic* (coef. de absorbţie per os, efectul primului pasaj, procentul de fixare pe proteinele plasmatice, T1/2, variabilitatea individuală a T1/2, calea de eliminare) şi durata de acţiune, precum şi prin profilul farmacodinamic şi farmacotoxicologic.
Beta-adrenoliticele diferă prin caracterul hidrofil sau lipofil şi coeficientul de partiţie octanol/apă, clasificându-se în:
- hidrofile (coef. partiţie <1): atenolol, nadolol, sotalol, betaxolol, nebivolol;
- lipofile (coef. partiţie >1): propranolol, oxprenolol, metoprolol, timolol, pindolol, acebutolol.

3.3.1.1. Farmacocinetică

a) Profilul farmacocinetic al beta-adrenoliticelor hidrofile (atenolol, nadolol, sotalol, betaxolol, nebivolol):
- *coeficient de absorbţie digestivă mai redus* (f< 60%) comparativ cu cele lipofile;
- biotransformare hepatică şi efect al primului pasaj hepatic nesemnificative (aprox. 0%);
- biodisponibilitate per os redusă (Bd < 60%), datorită coeficientului de absorbţie redus (<60%); excepţie face sotalol (Bd = 90-100 %);
- *absorbţia per os este diminuată de alimente şi alte medicamente (interacţiuni);*
- excreţia renală, în forma netransformată; în insuficienţă renală se ajustează dozele;
- legare de proteinele plasmatice practic nulă sau foarte mică;
- *T1/2 peste mediu (peste 6 h) şi lung (10-20 h).*

b) Profilul farmacocinetic al beta-adrenoliticelor lipofile:
- absorbţie digestivă înaltă (80 - 90%);
- *biotransformare hepatică masivă, cu efect al primului pasaj ridicat;* în insuficienţa hepatică : doze mai mici;
- biodisponibilitate per os redusă (Bd=10 - 75 %), datorită efectului primului pasaj ridicat;
- *variabilitate interindividuală mare în privinţa procentului de biotransformare şi concentraţiei plasmatice, la unele dintre beta-adrenolitice, ca de ex.:* propranolol (x20), timolol (x7), metoprolol (x7);
- legare de proteinele plasmatice în procente mici, medii şi mari; ex. propranolol (87%);
- *difuziune prin bariera hemato-encefalică bună, cu efecte secundare la nivel SNC, în raport direct cu coef. de partiţie lipide/apă;*
- epurarea predominant hepatică (propranolol, oxprenolol, alprenolol, labetalol) sau mixtă, hepatică şi renală (acebutolol, pindolol, timolol);
- *T1/2 relativ scurt* (2-5 h) este corelat direct cu biotransformarea hepatică.

TABELUL III.1

Profilul farmacocinetic al unor beta-adrenolitice
(datele după Stroescu V., 2001 şi Goodman&Gilman's, 2001; modificat)

Solubilitate / DCI	*Lipofilie (logKp)**	*Bd (%) per os*	*Legare de proteinele plasmatice (%)*	*TI/2 (h)*
HIDROFILE				
atenolol	0,23	~ 55	< 5	6-8
nadolol	0,7	~ 35	20	12-18
sotalol	-	~ 95	0	11-13
LIPOFILE				
acebutolol	1,90	~ 40	25	2-4
alprenolol	-	~ 9	85	2-3
esmolol	-	-	55	0,12-0,14
labetalol	-	~ 20	50	4-6
metoprolol	2,15	~ 40	10	3-4
oxprenolol	-	~ 30	-	1-2
pindolol	1,75	~ 75	50	3-4
propranolol	3,65	~ 25	85	2-5
timolol	2,10	~ 50	60	3-5

*** Kp = coeficient de partiţie octanol/apă**

3.3.1.2. Clasificare

a) **D. p.d.v. farmacodinamic**, beta-adrenoliticele se împart în:
- *beta-adrenolitice pure: atenolol,* betaxolol, esmolol, metoprolol, talinolol *(beta-1 selective); sotalol, timolol, tertatolol (beta neselective)*;
- beta-adrenolitice şi cu alte efecte asociate (alfa-1 adrenolitic, simpatomimetic intrinsec, chinidinic).

b) **Funcţie de selectivitatea pentru receptorii beta-1 adrenergici:**
- *Beta-adrenolitice selective beta-1:* acebutolol, atenolol, metoprolol, betaxolol, bisoprolol, celiprolol, esmolol, nebivolol, talinolol;
- Beta-adrenolitice neselective (beta-1 si beta-2): sotalol, alprenolol, oxprenolol, nadolol, propranolol, pindolol, timolol, tertatolol, carvedilol, labetalol.

c) **Funcţie de alte acţiuni asociate:**
- *Beta-adrenolitice pure:* selective beta-1 (atenolol), neselective (timolol, sotalol);
- *Alfa-adrenolitice:* labetalol, carvedilol;
- *Simpatomimetice (agonişti parţiali):* pindolol;
- *Tip chinidinic (anestezic local):* propranolol, bisoprolol.
- *Simpatomimetice şi de tip chinidinic:* acebutolol, alprenolol, oxprenolol.

Atenolol = beta-1 adrenolitic, pur şi hidrosolubil.

3.3.1.3. Farmacodinamie

3.3.1.3.1. Efecte beta-adrenolitice

- **Efecte beta-1 adrenolitice** (beta-adrenoliticele neselective şi selective beta-1):
  - centrale (sedare);
  - influenţarea negativă a celor cinci funcţii ale miocardului: efect cronotrop negativ (bradicardie), dromotrop negativ, inotrop negativ, batmotrop negativ şi tonotrop negativ (silueta cardiacă este mărită); reducerea debitului cardiac;

  - reducerea tahicardiei induse prin exerciţiu şi stres;
  - antagonizarea tahicardiei induse reflex de antihipertensivele vasodilatatoare;
  - reducerea travaliului cardiac şi necesităţii de oxigen a inimii, la efort;
  - antagonizarea efectelor stimulante cardiace ale ADR; nu şi pe cele ale digitalicelor şi calciului;
  - antagonizarea aritmiilor produse de catecolamine, digitalice, anestezice generale;
  - *inhibarea secreţiei de renină din aparatul juxta-glomerular renal*; hTA;
  - diminuă lipoliza şi creşterea concentraţiei plasmatice a acizilor graşi liberi, în efort şi stres.
- **Efecte beta-2 adrenolitice** (beta-adrenoliticele neselective, beta-1 şi beta-2):
  - *bronhoconstricţie şi bronhospasm, la astmatici;*
  - *vasoconstricţie, cu tulburări ischemice periferice hipertone* (circulaţia la nivel cerebral, coronarian şi renal este redusă puţin);
  - antagonizarea şi inversarea vasodilataţiei mediată de ADR prin receptorii beta-2, cu instalarea vasoconstricţiei;
  - antagonizarea glicogenolizei în ficat şi muşchii striaţi şi hiperglicemiei mediate de ADR prin activarea receptorilor beta-2, cu tendinţă spre *hipoglicemie.*

Selectivitatea beta-1 a adrenoliticelor este relativă şi se manifestă total la doze mici. La doze anthipertensive mari, apar şi efectele beta-2 adrenolitice, dar de intensitate mai mică.

Beta-1 adrenoliticele selective sunt de elecţie în cazurile de patologie asociată de tip: astm bronşic, insuficienţă circulatorie periferică hipertonă, boli vasculospastice, diabet.

- **Efecte beta-adrenolitice neselective:**
  - scăderea tensiunii intraoculare, prin diminuarea formării umorii apoase, fără mioză (efect util în glaucom); efectul este consecinţa reducerii concentraţiei de AMPc (efect beta-adrenolitic neselectiv); AMPc este necesar secreţiei umorii apoase.

Alte efecte consecutive. Sunt efecte nedorite la nivel pulmonar, consecinţă a efectelor beta-adrenolitice cardiovasculare, manifestate prin:
- creşterea presiunii arteriale pulmonare şi rezistenţei pulmonare totale;
- hipertensiune venoasă pulmonară, datorată deprimării contractilităţii ventriculului stâng, urmată de creşterea presiunii în ventriculul stâng;
- *evoluţie posibilă spre edem pulmonar acut.*

3.3.1.3.2. Efecte asociate

Efecte alfa-1 adrenolitice (tip labetalol):
- vasodilataţie şi hTA; potenţarea efectului terapeutic hipotensiv beta-1 adrenolitic; antagonizarea efectului vasoconstrictor periferic şi coronarian de tip beta-2 adrenolitic;
- hipoglicemie, prin antagonizarea glicogenolizei hepatice şi efectului hiperglicemiant al NA şi ADR; potenţarea efectului hipoglicemiant beta-2 adrenolitic;

Beta-adrenoliticele alfa-1 adrenolitice (de tip labetalol) nu produc vasoconstricţie periferică şi coronariană, fiind preferabile în cazurile de asociere a unei patologii de ischemie hipertonă coronariană sau periferică.

Efecte simpatomimetice intrinsece (= agonişti parţiali) (tip pindolol):

Se manifestă funcţie de tonusul simpatic al individului, fiind evidente numai în cazul unui tonus simpatic scăzut: efect cardiostimulator (tahicardie) numai în cazul unui tonus simpatic scăzut.

Beta-adrenoliticele simpatomimetice (de tip pindolol) practic nu influenţează frecvenţa cardiacă în repaus, iar când tonusul simpatic este crescut produc bradicardie.

Pot fi utile în cazul bolnavilor cu deficit de pompă cardiacă şi bradicardie. Sunt neindicate la hipertiroidieni.

Efecte de tip chinidinic (propranolol):

Mecanismul: stabilizarea membranei fibrei miocardice, prin închiderea canalelor ionice şi reducerea permeabilităţii la ionii de Na^+, K^+, Ca^{2+}, cu consecinţe negative în transmiterea potenţialului de acţiune.

Acţiunea de tip chinidinic (deprimarea funcţiilor miocardului) potenţează efectul deprimant cardiac şi antiaritmic de tip beta-1 adrenolitic. *Este utilă în indicaţia beta-adrenoliticelor ca antiaritmice.*

Acţiunea de tip chinidinic este în general slabă, la dozele utilizate pentru efectele beta-adrenolitice.

3.3.1.3.3. Acţiunile farmacoterapeutice

➢ **Acţiunea antihipertensivă:**
- Nu apare după o singură doză;
- Se manifestă după administrare per os repetată; HTA se reduce progresiv, lent; efectul maxim este după cca. o săptămână;
- TA normală este scăzută foarte puţin.

Mecanismul acţiunii antihipertensive este complex, periferic şi central (de tip antagonist beta-1 postsinaptic şi beta-2 presinaptic):
- scăderea debitului cardiac (efect antagonist beta-1 postsinaptic);
- scăderea secreţiei de renină (efect antagonist beta-1 postsinaptic);
- efect simpatolitic central (efect antagonist beta-1 postsinaptic), cu consecinţe negative asupra tonusului simpatic periferic;
- inhibarea eliberării NA în fanta sinaptică (efect de blocare a receptorilor beta-2 presinaptici).

➢ **Acţiunea antianginoasă:**
- este utilă în cardiopatia ischemică;
- se manifestă în timpul exerciţiului şi activităţii, prin reducerea necesarului de oxigen a inimii la efort şi întârzierea apariţiei durerii generată de ischemie;
- nu se datorează unui aport crescut de oxigen.

Mecanismul (beta-1 adrenolitic): reducerea necesităţii de oxigen a inimii la efort, prin diminuarea muncii inimii în efort, consecinţă a diminuării activităţii miocardului (diminuarea frecvenţei, diminuarea forţei de contracţie, diminuarea TA sistolice).

➢ **Acţiunea antiaritmică:**
- antagonizarea aritmiilor induse de tonusul crescut simpatic, catecolamine, digitalice, anestezice generale;
- restabilesc ritmul sinusal în tahicardia ventriculară.

Mecanismul: beta-1 adrenolitic şi chinidinic (propranolol).

Mecanismul (beta-1 adrenolitic):
- *diminuarea excitabilităţii miocardului contractil, cu împiedecarea apariţiei focarelor ectopice;*
- *diminuarea nevoii de oxigen a miocardului şi consecutiv diminuarea excitabilităţii cauzate de hipoxie.*

➢ **Acţiunea antiglaucom:**

Mecanismul:
- *scăderea presiunii intraoculare, prin diminuarea formării umorii apoase (efect beta-adrenolitic de scădere a concentraţiei de AMPc, mesager secund implicat în secreţia umorii apoase);*
- fără mioză (efect alfa-1 adrenolitic).

Efectele secundare sistemice sunt posibile, prin absorbţie.

Sunt utile beta-adrenolitice neselective, pure, ca *timolol.*

CI ca antiglaucomatoase: beta-adrenoliticele cu acţiune chinidinică - anestezică locală (tip propranolol), deoarece inhibă reflexul cornean.

3.3.1.4. Farmacotoxicologie

RA de tip:
- *efecte secundare: centrale, cardio-vasculare, respiratorii, metabolice;*
- *reacţii alergice: cutanate, sanguine;*
- *efect rebound (la întreruperea bruscă), cu exacerbarea crizelor anginoase şi aritmiilor.*

Efecte secundare:
- fenomene depresive, după tratament îndelungat (la beta-adrenoliticele lipofile, ce pot difuza prin bariera hemato-encefalică);
- astenia, consecinţă a: reducerii fluxului sanguin periferic; împiedicarea creşterii debitului cardiac în efort; acţiune directă pe muşchiul striat;
- bradicardie, bloc atrioventricular;
- decompensare cardiacă, la bolnavi cardiaci cu o compensare la limită;
- hTA, cu tendinţă la colaps, cu deosebire la administrare i.v.;
- tulburări ischemice periferice, în special la bolnavii cu tendinţă la astfel de tulburări (arterite, boala Raynaud);
- bronhoconstricţie, cu scăderea volumului respirator, la astmatici;
- favorizarea şi agravarea crizelor hipoglicemice la diabetici (cu împiedicarea apariţiei semnelor de criză hipoglicemică: tahicardie, palpitaţii, paloare, cu excepţia transpiraţiei); potenţarea efectului hipoglicemiantelor;
- accentuarea tranzitului digestiv (efect beta-2 adrenolitic), numai în caz de colon iritabil;

Efecte imuno-alergice:
- cutanate: erupţii, eczemă tip psoriaziform (dispar la câteva săptămâni după întreruperea tratamentului), reacţii anafilactice la alergici;
- sanguine: leucopenie, agranulocitoză, trombopenie;
- sindrom lupoid imunologic, cu anticorpi antinucleari.

Alte efecte:

Efecte nedorite în metabolismul lipidic (cu mecanism necunoscut):
- creşterea conc. plasm. de trigliceride; scăderea conc. plasm. de HDL;
- accelerarea procesului de aterogeneză, cu diminuarea efectului terapeutic antianginos şi creşterea riscului de accidente coronariene.

Aplicaţia în sacul conjunctival poate produce: senzaţie de arsuri, eritem, etc.

3.3.1.5. Farmacoterapie

Indicaţiile:
- HTA;
- angina pectorală;
- aritmii cardiace;
- alte indicaţii: ca primă medicaţie în *glaucom cu unghi deschis* (timolol, betaxolol, carteolol); anxietate de stres; hipertiroidism (ca medicaţie simptomatică, diminuând anxietatea, tremorul, tahicardia, aritmiile).

(A se vedea şi la Secţiunea V: Antihipertensive, Antiaritmice, Antianginoase).

a) HTA

Beta-adrenoliticele sunt de primă alegere în:
- *HTA stadiul I, cu debit cardiac crescut, renina şi catecolaminele peste valorile normale;*
- *HTA asociată cu: cardiopatie ischemică sau/şi tahiaritmii cardiace;*
- HTA ce nu răspunde la monoterapie, în asociere cu alte antihipertensive (diuretice, alfa-adrenolitice).

Beta-adrenoliticele nu se asociază cu:
- *simpatolitice tip clonidină (agonist alfa-2 presinaptic) deoarece rezultă potenţarea efectului de rebound, cu HTA paradoxală;*
- *blocantele canalelor de calciu, deoarece rezultă potenţarea efectului cardiodeprimant, cu efecte secundare severe.*

b) Cardiopatia ischemică

Angina pectorală toate formele: de efort, de decubit, intricată.
Reduc frecvenţa şi intensitatea crizelor dureroase.
Sunt de preferat beta-1 blocantele selective.

Post infarct de miocard: admin. per os (exclus i.v.), după faza acută, în zilele 5-21, reduc mortalitatea;

c) Aritmii cardiace
- tahicardie (sinusală, paroxistică supraventriculară); extrasistole atriale;
- fibrilaţie şi flutter atrial, refractare la digitalice, în asociere cu digitalicele;
- aritmiile de supradozare a digitalicelor şi anestezicelor generale.

Sunt preferabile beta-adrenoliticele cu acţiune *de tip chinidinic (propranolol).*

3.3.1.6. Farmacoepidemiologie

CI:
- activitate ce necesită atenţie mare, în cazul beta-adrenoliticelor lipofile tip propranolol ce difuzează prin bariera hematoencefalică (şoferi, etc.);
- bradicardie, bloc atrioventricular, insuficienţă cardiacă decompensată (administrare numai sub digitalizare corectă), astm bronşic, insuficienţă respiratorie, boli respiratorii obstructive, hipertensiune arterială pulmonară, tulburări ischemice hipertone periferice, ateroscleroză, diabetici;
- miastenie.

Beta-1 adrenoliticele selective sunt de ales în cazurile de: astm bronşic, insuficienţa respiratorie, tulburări ischemice periferice, boli vasospastice, diabetici (cu scăderea dozelor de hipoglicemiante).

Întreruperea tratamentului îndelungat cu beta-adrenolitice *nu se face brusc*, pentru a nu se declanşa *efectul de rebound (cauză de infarct, la coronarieni).*

3.3.1.7. Intoxicaţia acută

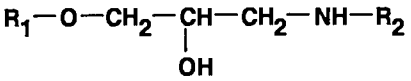
Simptome: bradicardie, şoc cardiogen, colaps, deprimare respiratorie, convulsii asfixice, comă, deces prin asistolie.

Tratament:
- atropina i.v. 1-2 mg; izoprenalina 0,025 mg i.v. (combat efectele deprimante CV);
- aminofilina i.v. (combate bronhospasmul);
- glucagon (combate efectul hipoglicemiant).

3.3.1.8. Interacţiunile beta-adrenoliticelor

Sinergism:
- anestezice generale, alcool (potenţează hTA);
- blocantele canalelor de calciu (efecte cardiodeprimante severe); la nevoie se alege nifedipin şi propranolol; asocierea cu verapamil reprezintă o contraindicaţie majoră;
- hipoglicemiante (potenţarea hipoglicemiei spre comă hipoglicemică prin efectele beta-2 adrenolitice);
- inhibitoare enzimatice (cimetidina), exclusiv în cazul beta-adrenoliticelor lipofile, care sunt biotransformate hepatic.

Antagonism:
- antihipertensive tip clonidina (HTA paradoxală, la întreruperea bruscă a tratamentului);
- antidepresive, IMAO (antagonizează efectele beta-adrenoliticelor);
- antiastmatice (beta-adrenoliticele neselective antagonizează efectul antiastmaticelor);
- inductoare enzimatice (fenobarbital, rifampicina), exclusiv în cazul beta-adrenoliticelor lipofile, care sunt biotransformate hepatic.



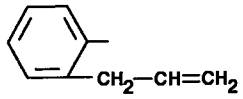
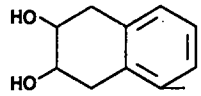
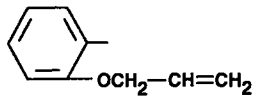
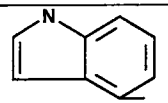
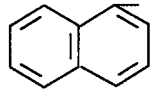
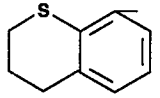
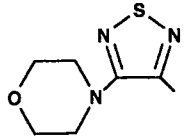
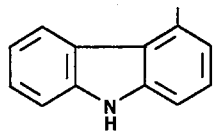
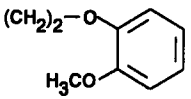
Denumirea	R_1	R_2
Adrenolitice beta neselective		
Alprenolol		$-CH(CH_3)_2$
Nadolol		$-C(CH_3)_3$
Oxprenolol		$-CH(CH_3)_2$
Pindolol		$-CH(CH_3)_2$
Propranolol		$-CH(CH_3)_2$
Tertatolol		$-C(CH_3)_3$
Timolol		$-C(CH_3)_3$
Beta-adrenolitice neselective şi cu acţiune alfa-1 adrenolitică		
Carvedilol		

Fig. III.7. Structurile chimice ale unor beta adrenolitice neselective

3.3.2. Beta-adrenolitice neselective

PROPRANOLOL

Profil farmacologic: *Beta-adrenolitic lipofil, neselectiv şi chinidinic mediu.*
Beta-adrenolitic de elecţie în tahiaritmii.
Metabolitul 4-hidroxipropranolol este slab activ.
T1/2 scurt, cca 4 ore (3-5 ore), dar durata efectului este mai lungă.
Forma sterică activă: (-)-enantiomerul (ca şi în cazul altor beta-blocante).
Fter.:
Indicaţii: HTA, angină pectorală, tahiaritmii.
Atenţie! diferenţă mare între dozele per os si i.v.(datorită efectului primului pasaj hepatic).
Individualizarea dozelor strict (variabilitate interindividuală a concentraţiilor plasmatice foarte mare: x20). Dozele sunt crescute treptat.
În HTA. *Atenţie! nu de urgenţă şi nu i.v.!* (efectul antihipertensiv maxim se instalează în timp de cca. o săptămână).
În HTA, se asociază cu: hidralazina; hidralazina creşte absorbţia propranololului, iar propranololul antagonizează tahicardia reflexă produsă de hidralazină.
Fgraf.: A se vedea la Secţiunea V: *Antihipertensive, Antianginoase, Antiaritmice.*

TIMOLOL

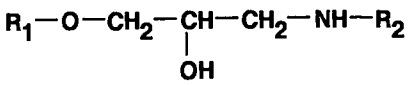
Profil farmacologic: *Beta-adrenolitic lipofil, neselectiv, dar pur.*
Scade secreţia umorii apoase şi presiunea intraoculară.
Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii:
- *glaucom cronic cu unghi deschis* şi glaucom secundar; sol. oftalmice 0,25% şi 0,50%, o pic.x2/zi; durata efectului cca. 24 ore;
- HTA.

Ftox. şi Fepid.:
Atenţie! Poate induce efecte secundare sistemice, prin absorbţie după administrare locală.
Precauţii: astm, insuficienţă cardiacă congestivă.

SOTALOL

Profil farmacologic: beta-adrenolitic hidrofil, neselectiv dar pur.
Blocant al canalelor ionice de K^+. Întârzie repolarizarea ventriculară. Eficace pentru reducerea ritmului sinusal în tahiaritmii.
Hidrofil, cu biotransformare hepatică nesemnificativă şi T1/2 lung (10-15 h). Epurare prin eliminare renală.
Atenţie! Posologia se reduce în insuficienţa renală cu *clearance*-ul creatininei sub 30 ml/min.
Atenţie! Poate agrava:
- hipersensibilitatea la alergeni şi reacţiile alergice anafilactice;
- psoriazisul şi chiar poate induce exantem psoriaziform. ***CI: psoriazis.***

Fter.:
Indicat în HTA, angină pectorală, post-infarct miocardic, tahiaritmii (tahicardie supraventriculară în cadrul sindromului WPW, fibrilaţie atrială paroxistică, fibrilaţie atrială cronică; profilaxia şi tratamentul tahiaritmiilor ventriculare severe).



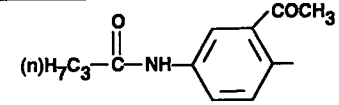
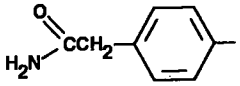
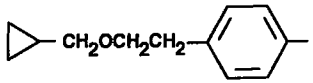
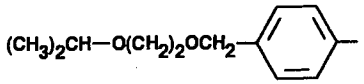
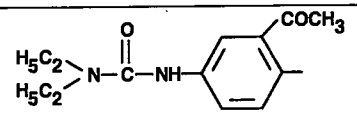
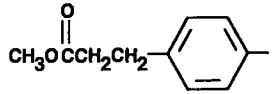
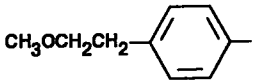
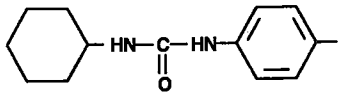
Denumirea	R_1	R_2
Adrenolitice beta-1 selective		
Acebutolol		—$CH(CH_3)_2$
Atenolol		—$CH(CH_3)_2$
Betaxolol		—$CH(CH_3)_2$
Bisoprolol		—$CH(CH_3)_2$
Celiprolol		—$C(CH_3)_3$
Esmolol		—$CH(CH_3)_2$
Metoprolol		—$CH(CH_3)_2$
Talinolol		—$C(CH_3)_3$

Fig. III.8. Structurile chimice ale unor beta-1 adrenolitice selective

3.3.3. Beta-adrenolitice selective beta-1

Farmacoterapie:
Avantaj! Absenţa efectelor secundare beta-2 litice.
Indicaţie de *elecţie în HTA asociată cu: astm bronşic, tulburări ischemice periferice şi diabet.*

METOPROLOL

Profil farmacologic: Beta-1 adrenolitic lipofil *selectiv şi chinidinic slab.* De elecţie în tahiaritmii.

Epurare hepatică. *Atenţie*! Posologia se reduce în insuficienţa hepatică. T1/2 scurt (3-4 h).
Fter.:
Indicat în HTA, angină pectorală de efort (profilaxia crizelor), infarct miocardic acut, tahiaritmii supraventriculare şi ventriculare.
Atenţie! Poate induce erupţii psoriaziforme şi manifestări clinice de sindrom lupoid.
CI: psoriazis, lupus eritematos, antecedente de reacţii anafilactice.

ATENOLOL

Profil farmacologic: Beta-1 adrenolitic hidrofil, *selectiv şi pur.*
Hidrofil cu T1/2 peste mediu (5-9 h).
Administrare o priză/zi.
Epurare prin eliminare renală. *Atenţie*! Posologia se reduce în insuficienţa renală.
Fter.:
Indicat în HTA, angină pectorală, tahiaritmii.
Atenţie! Poate induce reacţii cutanate psoriaziforme; poate agrava psoriazisul.
CI: *psoriazis.*

BETAXOLOL

Profil farmacologic: Beta-adrenolitic hidrofil, selectiv, cu cardioselectivitate mare.
Hidrofil cu T1/2 lung (15-20 h).
Epurare prin eliminare renală. *Atenţie*! Posologia se reduce în insuficienţa renală cu *clearance*-ul creatininei sub 20 ml/min.
F-ter.: Indicat în:
- HTA, angină pectorală de efort (profilaxia crizelor);
- Glaucom cronic cu unghi deschis.

Administrare p.o., o priză pe zi.
Atenţie! Poate induce reacţii alergice cutanate şi erupţii psoriaziforme; poate agrava psoriazisul.
CI: *psoriazis.*

3.4. NEUROSIMPATOLITICE

3.4.1. Baze farmacologice

3.4.1.1. Definiţie

Sunt simpatolitice ce acţionează prin mecanism indirect de acţiune, influenţând în sens negativ metabolismul neuromediatorilor chimici (NA, ADR).
Locul acţiunii: la nivelul segmentului presinaptic.

3.4.1.2. Clasificare

Funcţie de mecanismul intim de acţiune:
- golirea (depletirea) depozitelor granulare de NA şi ADR: reserpina, guanetidina;
- inhibarea eliberării NA din depozitele granulare: bretilium;
- inhibarea biosintezei NA şi ADR: metildopa.

Mecanismele de golire (depletire) a depozitelor granulare:
- împiedicarea recaptării şi concentrării NA în vezicule, prin distrugerea veziculelor (reserpina);
- împiedicarea eliberării NA în fantă, urmată de favorizarea eliberării din vezicule, prin concentrarea în terminatiile simpatice şi în vezicule, utilizând mecanismul de transport activ al NA (guanetidina).

NA acumulată în citoplasma neuronilor presinaptici este degradată enzimatic de MAO.

3.4.1.3. Farmacodinamie

Efectele neurosimpatolitice sunt efecte datorate diminuării activ'rii receptorilor adrenergici postsinaptici, alfa şi beta (*efecte similare alfa si beta-adrenoliticelor*), ca o consecinţă a scăderii concentraţiei de neuromediatori în fanta sinaptică.
Efectele de tip neurosimpatolitic:
- aparatul cardiovascular: bradicardie, vasodilataţie, hTA;
- aparatul respirator: bronhoconstricţie;
- aparatul digestiv: creşterea tonusului şi peristaltismului; hipersecreţie glandulară; relaxarea sfincterelor;
- ochi: mioză pasivă;
- *efecte simpatolitice centrale, pentru: reserpină şi metildopa.*

Sunt efecte ale predominanţei tonusului parasimpatic.
Efectele celor trei subgrupe de neurosimpatolitice diferă cantitativ, funcţie de mecanismul intim neurosimpatolitic şi de particularităţile farmacocinetice.

3.4.1.4. Farmacotoxicologie

RA de tip *efecte secundare*:
- bradicardie, hTA;
- bronhoconstricţie, cu deficit respirator, îndeosebi la astmatici şi în patologie inflamatorie bronşică (bronşite);
- colici abdominale, diaree; activarea ulcerelor gastro-duodenale;
- retenţie hidrosalină, cu creşterea volemiei şi autolimitarea acţiunii antihipertensive, în primele zile de tratament (mai intensă la reserpină şi guanetidină).

3.4.1.5. Farmacoterapie

Indicaţia majoră a neurosimpatoliticelor: *HTA. Latenţa şi durata mare, datorită mecanismului indirect de acţiune.*
(A se vedea şi la Secţiunea V: Antihipertensive).

3.4.1.6. Farmacoepidemiologie

CI:
- bradicardie;
- astm bronşic; *ulcer gastro-duodenal, sindrom diareic.*

3.4.1.7. Interacţiunile neurosimpatoliticelor

Sinergism:
- anestezicele generale şi alcoolul (potenţează hTA);
- adrenoliticele, mai ales beta-adrenoliticele (simpatoplegie accentuată).

Antagonism:
- antidepresivele triciclice (antagonizează efectul antihipertensiv al neurosimpatoliticelor);
- antiastmatice (neurosimpatoliticele antagonizează efectul antiastmatic);
- antiulceroase (neurosimpatoliticele antagonizează efectul antiulceros).

3.4.2. Medicamente neurosimpatolitice

Farmacoterapie: indicaţie în HTA.
(A se vedea şi la Secţiunea V: Antihipertensive).

RESERPINA

Str. chim.: alcaloid din rădăcina de Rauwolfia serpentina (fam. Apocynaceae).
Insolubil în apă.
Fcin:
- *absorbţie digestivă bună*; biotransformare hepatică redusă;
- *eliminare: prin fecale (ca urmare a eliminării prin mucoasa gastrică*, 60% în primele 4 zile) şi renal (8% în 4 zile);
- difuziune: prin placentă şi în secreţia lactată;
-T1/2 foarte mare (cca.10 - 11 zile), datorită circuitului entero-gastric.
Fdin.:
Reserpina are două tipuri de acţiuni farmacodinamice principale, utile în terapeutică :
- acţiune neurosimpatolitică, antihipertensivă, utilă în HTA;
- acţiune neuroleptică, antipsihotică, utilă în psihoze.
Alte efecte: efecte hormonale.
a) Efectele de tip neurosimpatolitic:
- *scăderea catecolaminelor din terminaţiile simpatice, periferice şi centrale*;
- creşterea tonusului parasimpatic (pe fondul scăderii tonusului simpatic);
- bradicardie, scăderea minut-volumului cardiac;
- vasodilataţie, cu scăderea rezistenţei vasculare periferice;
- scăderea activităţii reninei;
- hTA (sistolică şi diastolică);
- bronhoconstricţie;
- stimularea motilităţii şi secreţiilor digestive;
- mioză pasivă.

b) Efecte neuroleptice (la doze de minim 10 ori mai mari ca cele antihipertensive):
- depletirea neuromediatorilor (NA, ADR, DA, 5-HT) în SNC;
- diminuarea activităţii psiho-motorii, a agresivităţii;
- acţiune clinică antipsihotică;
- acţiune hipotermizantă.

c) Efecte hormonale:
- antitiroxinian (scade activitatea hormonilor tiroidieni); frenator slab al tiroidei (aviditatea glandei pentru I-131 rămâne ridicată);diminuă metabolismul bazal;
- hiperprolactinemie.

Acţiunea antihipertensivă:
Mecanismul acţiunii antihipertensive este complex: *periferic (neurosimpatolitic); central (simpatolitic central).*
Mecanismul intim:
Reserpina distruge veziculele de depozit ale NA si ADR, blocând astfel recaptarea neuromediatorilor în vezicule şi stocarea lor în depozitele veziculare.

Parametri cantitativi ai acţiunii antihipertensive:
- *latenţă lungă*; în administrare per os: L = 2-5 zile, T ef. max. = min. 2 săptămâni; i.v. L = 2-4 ore;
- *durată lungă*, după întreruperea tratamentului; per os: D = 1-2 săptămâni.

Cauza pentru L şi D lungă: mecanismul indirect de acţiune, precum şi T1/2 foarte lung (cca 10 zile).
Acţiunea antipsihotică: (a se vedea la Secţiunea I: Neuroleptice).
Ftox.:
Efecte secundare:
a) Centrale:
- astenie, somnolenţă; *stări depresive, cu tendinţă la sinucidere*;
- hipotermie şi sindrom neurologic parkinsonian, la doze mari antipsihotice;

b) SNV:
- bradicardie accentuată, hTA ortostatică;
- sindrom diareic, hipersalivaţie, redeschiderea ulcerelor gastro-duodenale;

c) Metabolice:
- deprimare tiroidiană; amenoree; galactoree;
- retenţie hidrosalină.

Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii:
- *HTA stadiul II;* asocierea cu alte antihipertensive (saluretice, hidralazina) şi tranchilizante potenţează efectul antihipertensiv;
- *psihoze* (A se vedea la Secţiunea I: Antipsihotice).

Posologie în HTA: p.o., la adulţi 0,25-1 mg/zi într-o priză; la copii 3-15 ani 0,125-0,375 mg/zi.
Fepid.:
CI:
- *ulcer gastro-duodenal, sindrom diareic, astm bronşic;*
- *sindrom parkinsonian;*
- *stări depresive*;

Administrarea anestezicelor generale este admisă numai la 12-15 zile după întreruperea tratamentului cu reserpină.
Interacţiuni:
Sinergism:
- *anestezice generale, beta-adrenolitice (potenţarea hTA);*

Antagonism:
- *antidepresivele triciclice (antagonizarea efectului antihipertensiv).*

Influenţarea testelor de laborator:
Catecolaminele şi acidul vanilmandelic (metabolitul final al catecolaminelor) cresc în urină în primele zile şi scad după administrare cronică.

GUANETIDINA

Propr. fiz.-chim.: solubilă în apă.
Fcin:
- *absorbţie digestivă incompletă, cu mari variaţii individuale (5-45%);*
- *Bd per os redusă (3-30 %), datorită absorbţiei digestive reduse*;

- eliminare renală, lentă; poate produce *cumulare*;
- T1/2 mare (9-10 zile).

Fdin.:

Mecanismul intim neurosimpatolitic: pătrunde în terminaţiile simpatice, prin mecanismul specific de transport al NA; se concentrează în vezicule, ocupând locul NA şi depleteşte astfel treptat neuromediatorul din vezicule; iniţial inhibă eliberarea de NA în fanta sinaptică.

Acţiunea antihipertensivă:

- În primele zile, creşte volemia (retenţie hidrosalină) şi este necesară mărirea dozelor; efectul de retenţie hidrosalină nu creşte în timp; poate fi redus prin asociere de saluretice;
- L = 2-5 zile; T ef. max. = câteva săptămâni; D = 7-10 zile, după oprirea tratamentului.

Cauza pentru L şi D lungă: mecanismul de acţiune indirect şi T1/2 lung (cca 10 zile).

Ftox.:

RA secundare, de tip neurosimpatolitic cardio-vasculare, respiratorii şi digestive similare reserpinei:

- hTA accentuată ortostatică; tratamentul se face cu NA şi adrenomimetice vasoconstrictoare.

Atenţie! Dozele trebuie să fie iniţial mai mici şi individualizate, deoarece NA nu poate fi captată de terminaţiile simpatice şi stimulează puternic receptorii postsinaptici;

- retenţia hidrosalină;
- întârzierea ejaculării, impotenţă sexuală.

Fter.:

Indicaţie: *ca antihipertensiv de rezervă (RA frecvente şi grave), în HTA forme medii şi severe.*

Fepid.:

CI: consecinţă a RA de tip neurosimpatolitic cardiovasulare, respiratorii şi digestive, similare reserpinei;

Feocromocitomul este agravat prin mecanismul de acţiune al guanetidinei, în etapa de la începutul tratamentului, când se produce depletiţia NA.

Interacţiuni: similare reserpinei.

Infl. testelor de laborator: valori serice crescute de Na^+ şi Cl^-

Fgraf.:

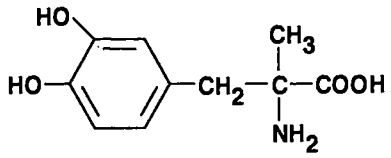
Individualizarea strictă a dozelor (datorită variabilităţii în absorbţie); doze crescânde.

BRETILIU

Mecanismul intim: la început favorizează eliberarea, apoi inhibă eliberarea NA.

Fter.: Indicat în tahicardia ventriculară refractară la alte medicamente.

METILDOPA



Metildopa

Fig. III.9. Structura chimică a medicamentului neurosimpatolitic metildopa

Propr. fiz.-chim.: hidrosolubilă (repercusiune negativă asupra absorbţiei per os).

Fcin:

- *absorbţie digestivă redusă (50%), exclusiv prin mecanismul de transfer activ specific aminoacizilor;*
- excreţie urinară;
- T1/2 = 3-12 h.

Fdin.:

Mecanismul intim: biotransformată la alfa-metildopamina şi apoi la *alfa-metilNA, fals mediator chimic (care la nivel SNC funcţionează predominant ca agonist alfa-2 presinaptic, inducând efect simpatolitic central*); reduce prin acest mecanism depozitele de NA.

Efecte:

- *efecte centrale simpatolitice şi deprimante SNC*;
- retenţie hidrosalină.

Acţiunea antihipertensivă: L scurtă (2-4 h), T ef. max. = 2-3 zile, D = 1-2 zile, după întreruperea unui tratament prelungit.

Ftox.:

- efecte deprimante SNC (somnolenţă), în primele zile;
- RA de tip neurosimpatolitic, mai slabe şi mai puţin frecvente ca la reserpină şi guanetidină;
- retenţie hidrosalină, după tratament lung;
- *efecte toxice hepatice* (hepatită, pozitivarea testelor de insuficienţă hepatică).

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţie: HTA forme medii şi severe; asocierea cu diuretice saluretice este indicată.

Posologie: p.o., la adulţi 250 mg de 2-4 ori/zi; se poate creşte gradat, până la 3 g/zi.

Fepid.:

CI: insuficienţă hepatică.

Influenţarea testelor de laborator (numeroase interacţiuni):

- în plasmă, cresc enzimele hepatice (GOT,GPT, fosfataza alcalină).

3.5. SIMPATOLITICE AGONIŞTI PRESINAPTICI ALFA-2 SAU/ŞI I-1

Reprezentanţi: clonidina, apraclonidina, guanfacin, guanabenz, moxonidina, rilmenidina.

Fdin.: acţiune antihipertensivă; *mecanism simpatolitic central şi periferic agonist alfa-2 presinaptic sau/şi central agonist pe receptorii imidazolici I-1.*

Mecanismul:

- stimularea receptorilor adrenergici presinaptici *alfa-2*, responsabili de favorizarea recaptării şi inhibarea eliberării NA în fanta sinaptică (nivel central şi periferic); mecanism predominant la clonidină, guanfacin, guanabenz;
- activarea receptorilor pentru imidazoline *I-1* (nivel central: trunchiul cerebral); mecanism predominant la moxonidină şi rilmenidină.

Fter.:

- HTA forme uşoare şi moderate;
- în oftalmologie, pentru scăderea presiunii intraoculare (în glaucom sau postoperator: apraclonidina).

(A se vedea şi la Secţiunea V: Antihipertensive).

SINAPSA ADRENERGICĂ

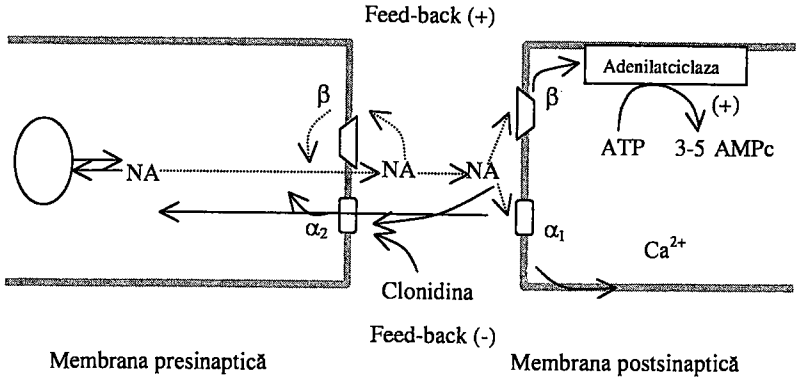


Fig. III.10. Schema locului şi mecanismului de acţiune al clonidinei, la nivelul sinapsei adrenergice: agonist al receptorilor presinaptici alfa-2, declanşator al mecanismului cibernetic de feed-back(-), modulator al nivelului de NA în fanta sinaptică, cu efect simpatolitic (după Cristea A.N., 1998)

CLONIDINA

Str. chim.: derivat imidazolic.
Forme chimice: bază, clorhidrat, tosilat (forma chimică retard).
Fcin.:
- absorbţie digestivă foarte bună (95-100%);
- *Bd peste 75% (78%);* biotransformare hepatică;
- excreţie renală (netransformată) cca 50% (45 - 65 %) şi biliară (metaboliţii);
- T1/2 mediu 12 h (6-24 ore).

Fdin.: Agonist adrenergic presinaptic alfa-2 (central şi periferic) şi agonist imidazolic I_1 (central);
- sedare SNC (efect alfa-2 central);
- bradicardie, cu scăderea debitului cardiac;
- vasodilataţie, cu diminuarea minimă a rezistenţei vasculare;
- hTA sistolică şi diastolică;
- retenţie hidro-salină, prin diminuarea filtrării glomerulare şi retenţie de Na^+;
- acţiune antihipertensivă cu eficacitate clinică moderată.

Acţiunea antihipertensivă
Mecanism:
- bradicardie şi scăderea forţei de contracţie, cu reducerea debitului cardiac;
- deprimarea tonusului simpatic vasoconstrictor, cu relaxarea vaselor şi diminuarea minimă a rezistenţei vasculare;
- *scăderea secreţiei de renină.*

Autolimitarea efectului antihipertensiv, consecinţă a retenţiei hidrosaline, poate fi antagonizată prin asociere de diuretice saluretice.
Parametrii cantitativi ai acţiunii antihipertensive:
- Baza şi clorhidratul: T ef. max. = 1 - 2 h; durata efectului evident = 2 - 4 h;
- *Tosilatul*: T ef. max. = 2 - 4 h; durata efectului evident *8 -10 h.*

Eficacitatea maximă se instalează după 2-3 săptămâni.

Ftox.:
- efecte secundare;
- efecte rebound (la întrerupere bruscă).

Efecte secundare:
- centrale: somnolenţă;
- digestive: hiposalivaţie cu uscăciunea gurii, constipaţie, greţuri, hiporexie;
- cardio-vasculare: bradicardie, hTA ortostatică;
- alte efecte: diminuarea potenţei sexuale (libidou şi ejaculare).

Efecte rebound (la 24 - 48 h de la întreruperea bruscă): agitaţie, tremor, transpiraţie, tahicardie, HTA greu de controlat, cu posibilă evoluţie spre efect letal.
Profilaxia HTA de rebound: reducerea treptată a dozelor.
Tratamentul HTA de rebound: antagonişti presinaptici alfa-2 din grupa alfa-adrenoliticelor neselective derivaţi de imidazoli (tolazolina, fentolamina), în doze mici, care imprimă selectivitate pentru receptorii presinaptici.

Fter:
Indicaţii:
- HTA esenţială, forme uşoare şi moderate; HTA secundară; asocierea cu un diuretic este benefică;
- Glaucom primar cronic; de elecţie la hipertensivii cu glaucom asociat;
- Tratamentul sindromului de abstinenţă la morfină.

Fgraf.:
Potenţa mare! *ATENŢIE LA DOZE!* Dozele /1 şi / 24 h < *1 mg.*
Doza iniţială: 50 -75 µg = 0,050 - 0,075 mg x 2 / zi.
Dozele se măresc treptat, până la 0,3 - 0,4 mg / zi.
Colir: 0,125 % şi 0,250 %.
Fepid.:
CI:
- conducători auto; sindroame depresive;
- insuficienţă renală (reduce filtrarea glomerulară); se monitorizează ureea şi creatinina sanguină;
- asocierea cu: beta-adrenolitice (HTA paradoxală, la întreruperea bruscă a tratamentului); guanetidina; hipnotice; alcool.

Interacţiuni:
- Sinergism: alcool, anestezice generale; guanetidina;
- Antagonism: antidepresive triciclice; tolazolina (antagonist al receptorilor presinaptici alfa-2); *beta-adrenolitice (HTA paradoxală, la întreruperea bruscă a tratamentului).*

Influenţarea testelor de laborator:
Sunt numeroase şi importante interacţiuni cu testele de laborator. Astfel:
- scad catecolaminele şi renina;
- cresc enzimele hepatice, în plasmă (GOT, GPT, fosfatază alcalină).

GUANFACIN

Str. chim.: derivat de fenilacetilguanidina.
Fcin.:
Avantaje, comparativ cu clonidina:
- absorbţie per os: *100 %;*
- T1/2 mai mare: cca 18 h (i.v.); *cca 21 h (per os)*; administrare o priză/zi;
- nu diminuă filtrarea glomerulară; *nu* produce *retenţie hidro-salină.*

Fdin.: agonist selectiv adrenergic alfa-2 presinaptic.
Fgraf.:
Posologie în HTA: p.o. doza de start 1 mg seara, crescând treptat, până la maxim 2 mg/zi.

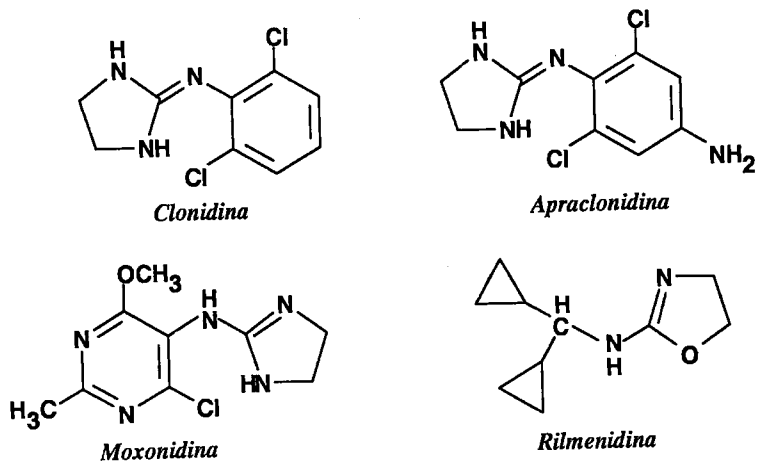


Fig. III.11. Structurile chimice ale unor agonişti neselectivi adrenergici alfa-2 presinaptici şi imidazolici I-1 (clonidina şi apraclonidina), precum şi ale unor agonişti selectivi imidazolici I-1 (moxonidina şi rilmenidina)

MOXONIDINA

Str. chim.: derivat de imidazolin-pirimidină.

Mecanism: *agonist selectiv al receptorilor imidazolici I-1,* din centrul simpatic al bulbului rahidian, cu diminuarea tonusului simpatic periferic; agonist adrenergic presinaptic alfa-2 central şi periferic slab.

Fcin.: Bd per os (= 88%), mai mare decât clonidina; biotransformare hepatică mai redusă (10-20%); eliminare majoritar renală; T1/2 scurt (cca 2 ore).

Fdin.:

Efecte:

- diminuarea eliberării NA;
- diminuarea vasoconstricţiei şi rezistenţei vasculare periferice; bradicardie; diminuarea TA.

Avantaj: Are efect deprimant SNC slab şi în consecinţă, somnolenţa este redusă.

Ftox. şi **Fepid.:**

- sedare uşoară, uscăciunea gurii (în special la începutul tratamentului);
- rar, alte efecte secundare simpatolitice.

CI: insuficienţă cardiacă avansată, bradicardie, bloc AV, insuficienţă renală pronunţată.

Fter. şi **Fgraf.:**

Indicaţie în HTA forme uşoare şi moderate.

Posologie p.o.: iniţial 0,2 mg dimineaţa, crescând treptat la 0,4-0,6 mg o dată pe zi sau în 2 prize.

RILMENIDINA

Str. chim.: derivat de oxazolină

Fcin.: *Avantaje:*

- Bd p.o. maximă (100 %), datorată coeficientului înalt de absorbţie p.o. şi absenţei primului pasaj hepatic;
- epurare renală, aproape totală;
- T1/2 mediu-lung (cca 8 h).

Fdin.: agonist selectiv al receptorilor imidazolici I-1 din bulbul rahidian; agonist adrenergic presinaptic alfa-2 central şi periferic foarte slab.

Avantaje:

- efect deprimant SNC foarte slab, practic fără manifestarea somnolenţei;
- absenţa hTA ortostatice;
- durata efectului antihipertensiv al unei doze este lungă (cca 24 ore).

Fepid.: *CI:* insuficienţa renală avansată.

Fter. şi Fgraf.: Indicaţie în HTA, forme uşoare şi moderate.

Posologie p.o.: 1 mg /zi, în priză unică.

APRACLONIDINA

Fdin.: agonist adrenergic alfa-2 presinaptic.

Fter. şi Fgraf.: Indicat în oftalmologie, pentru reducerea presiunii intraoculare, cu utilizare de scurtă durată: în glaucom (tratament adjuvant, în asociere cu un alt antiglaucomatos eficient); pre- şi postoperator în chirurgia cu laser (profilaxia creşterii presiunii umorii apoase).

Posologie: 1-2 picături din soluţia oftalmică 0,5 % de 3 ori pe zi (în glaucom); câte 1 picătură din soluţia oftalmică 1 % pre- şi postoperator (cu 1 oră înainte şi imediat după operaţie).

4. PARASIMPATOMIMETICE (COLINERGICE, COLINOMIMETICE)

4.1. BAZE FARMACOLOGICE

4.1.1. Definiţie

Parasimpatomimeticele (PSmim) produc efecte asemănătoare efectelor stimulării parasimpaticului şi activării sinapselor neuroefectoare colinergice muscarinice.

Locul acţiunii este reprezentat de sinapsele neuroefectoare colinergice muscarinice de pe:

- fibrele parasimpatice, de la nivelul muşchilor netezi, glandelor exocrine şi miocardului;
- fibrele simpatice, exclusiv de la nivelul glandelor exocrine sudoripare.

Efectele: colinergice muscarinice.

Unele dintre parasimpatomimetice mai au şi efecte colinergice nicotinice (somatice, ganglionare şi centrale), acţionând şi asupra sinapselor colinergice nicotinice:

- neuroefectoare somatice;
- interneuronale ganglionare şi centrale.

Mecanisme de acţiune:

- direct pe receptori, în sens agonist (Parasimpatomimetice directe acetilcolinomimetice);
- indirect, prin blocarea acetilcolinesterazei (Parasimpatomimetice indirecte anticolinesterazice).

4.1.2. Clasificare

În funcţie de mecanismul de acţiune:

- ACETILCOLINOMIMETICE (cu mecanism direct);
- ANTICOLINESTERAZICE (cu mecanism indirect, blocant al acetilcolinesterazei).

a) ACETILCOLINOMIMETICE, **funcţie de natură:**

- naturale: acetilcolina (endogenă); pilocarpina (Pylocarpus jaborandi); TOXICE! neutilizate ca medicamente: muscarina (Amanita muscaria), arecolina (Areca catechu)
- sintetice: metacolina, betanecol, carbacol.

b) ANTICOLINESTERAZICE, **funcţie de reversibilitatea acţiunii:**
- uşor reversibile: edrofoniu;
- moderat reversibile (fizostigmina, neostigmina, piridostigmina, distigmina, demecariul);
- ireversibile: derivaţii organofosforici (fluostigmina, paraoxon, ecotiofat), cu utilizare farmacoterapeutică exclusiv topică antiglaucomatoasă, de rezervă; utilizare extinsă ca insecticide în agricultură, provocând intoxicaţii accidentale sau voite în scop de suicid şi ca gaze de luptă neurotoxice.

4.1.3. Farmacodinamie

4.1.3.1. Mecanism de acţiune

- Acetilcolinomimeticele: sunt agonişti ai receptorilor colinergici muscarinici; unele sunt agonişti şi ai receptorilor colinergici nicotinici somatici şi centrali.
- Anticolinesterazicele: inhibă, reversibil sau ireversibil, acetilcolinesteraza (enzima ce hidrolizează neuromediatorul acetilcolina); astfel acetilcolina (ACh) acumulată îşi manifestă efectele colinergice asupra receptorilor colinergici muscarinici şi nicotinici.

Subtipurile de receptori colinergici:
- receptori muscarinici: M1, M2, M3, M4, M5;
- receptori nicotinici: N1, N2.

Receptorii colinergici sunt sisteme receptor-efector. Efectorul poate fi:
- canale membranare ionice de sodiu (Na^+), în cazul receptorilor N;
- enzime membranare, modulate prin proteinele G, în cazul receptorilor M.

Corelaţia dintre subtipul de receptori colinergici, sistemul efector şi mesagerii secunzi, este următoarea:
- N1 şi N2 (SNC, ganglioni vegetativi şi respectiv placa motorie): canale de $Na^+ > K^+ > Ca^{2+}$ (deschidere);
- M1 şi M5 (SNC, ganglionii vegetativi parasimpatici): $PLC/G_{q/11}$ (stimulare) ---> IP3, DAG, Ca^{2+} (creştere);
- M3 (SNC, glande exocrine, muşchi netezi): $PLC/G_{q/11}$ (stimulare) ---> IP3, DAG, Ca^{2+} (creştere); M3 (endoteliul vascular) --> NO (vasodilataţie);
- M2, M4 (miocard, muşchi netezi): AC / Gi (inhibare) ----> AMPc (scădere); canale de K^+/G_i (deschidere); canale L de Ca^{2+} (închidere).

(A se vedea la pct. III 1.2.2).

4.1.3.2. Efectele de tip colinergic

Sunt de două tipuri: muscarinice şi nicotinice.

Rezultă din activarea directă sau indirectă, a receptorilor colinergici muscarinici (M_{1-5}) şi respectiv nicotinici (N_{1-2})

Efecte muscarinice:

Efectele muscarinice, la nivelul diferitelor ţesuturi sunt stimulatoare sau inhibitoare, în funcţie de ţesut şi subtipul de receptori.

a) Muşchii netezi (M_3):
- stimulare (contracţie): muşchii netezi cavitari (bronhii, tub digestiv, vezica urinară), muşchii circulari ai irisului (mioză), organul sexual extern masculin (erecţie);
- inhibiţie (relaxare): sfincterе (sfincterele tubului digestiv, sfincterul vezicii urinare); arteriole (arteriolodilataţie, mai intensă în muşchii scheletici);

b) Glande exocrine (inclusiv glandele sudoripare) (M_3): stimulare (hipersecreţie);

c) Miocard (M_2): deprimarea tuturor funcţiilor:
- miocardul excitoconductor, mai ales nodul sinusal: deprimare (bradicardie);
- miocardul contractil, mai ales atrii: inhibiţie;

d) SNC (M_1, M_5): stimulare;

e) Ganglionii vegetativi parasimpatici (M_1): stimulare.

Efecte nicotinice:

Efectele nicotinice sunt stimulatoare şi se manifestă în sinapsele nicotinice de la nivel somatic şi central.

a) Somatice (N_2): stimularea muşchilor striaţi scheletici (tonus, contracţie);

b) Centrale (N_1): stimulare SNC;

c) Ganglionare (N_1): stimulare; inclusiv stimularea glandei medulosuprarenale (creşterea secreţiei de ADR).

4.1.3.3. Efecte la nivelul aparatelor şi sistemelor

SNC (M_1, N_1): stimulare.

Aparat cardiovascular: deprimare, de intensităţi variabile, în funcţie de substanţă şi calea de administrare; în administrare rapidă i.v., pot să apară accidente (sistole ectopice, fibrilaţie), ca urmare a scurtării perioadei refractare, cu creşterea excitabilităţii;
- inima (M_2): bradicardie, prin deprimarea nodului sinusal; diminuarea conducerii, prin deprimarea nodului atrio-ventricular şi fasciculului His;
- vase: arteriolodilataţie, mai intensă la nivelul membrelor şi mai slabă în teritoriul splanhnic;
- tensiunea arterială scade.

Aparat respirator:
- bronhoconstricţie; hipersecreţia glandelor bronhice (M_3);
- declanşarea crizei de dispnee expiratorie, la astmatici.

Aparat digestiv:
- stimularea tonusului şi peristaltismului stomacului şi intestinului;
- stimularea contracţiei căilor biliare şi vezicii biliare;
- relaxarea sfincterelor;
- hipersecreţia glandelor tubului digestiv; hipersecreţie gastrică acidă (M_3).

Aparat excretor renal:
- contracţia vezicii urinare; destinderea sfincterului.

Ochi:
- mioză activă, prin contracţia muşchiului neted circular al irisului;
- scăderea presiunii intraoculare, la aplicare locală (M_3).

Parasimpatomimeticele, în funcţie de structura chimică, au o predominanţă de acţiune pe anumite teritorii, ceea ce duce la indicaţii terapeutice diferite.

4.1.4. Farmacotoxicologie

RA sunt de tip *efecte secundare muscarinice*; la doze mari, se manifestă şi efectele secundare *nicotinice*.

Efecte secundare muscarinice:
- dispnee şi crize de astm bronşic la astmatici;
- bradicardie, hTA, simptomatologie de edem pulmonar;
- hipersecreţie lacrimală, rinoree;
- hipersalivaţie, hipersecreţie gastrică cu arsuri epigastrice;
- greţuri, vărsături, colici abdominale;
- tranzit accelerat, cu scaune lichide, micţiuni frecvente;
- transpiraţie.

Efecte secundare nicotinice:
- stimularea musculaturii scheletice (fasciculaţii, hipertonie, tremor);
- stimulare SNC.

4.1.5. Farmacoepidemiologie

CI:
- astm bronşic; ulcer gastro-duodenal; diaree;
- bradicardie, bloc atrio-ventricular, hTA.

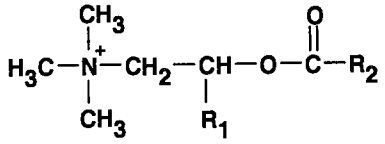
Tratamentul RA: parasimpatolitice (atropina).

4.1.6. Influenţarea testelor de laborator

În ser: cresc bilirubina, GOT şi produc retenţie de BSP (consecinţă a spasmului sfincterului Oddi).

4.2. PARASIMPATOMIMETICE CU ACŢIUNE DIRECTĂ (ACETILCOLINOMIMETICE)

Reprezentanţi: pilocarpina, acetilcolina, metacolina, betanecol, carbacol.
Clasificare, funcţie de structura chimică:
- Esteri ai colinei: ACh, derivaţii sintetici ai ACh
  - acetil esteri (ACh, metacolina);
  - carbamoil esteri (carbacol, betanecol);
- Alcaloizi: naturali (pilocarpina, arecolina) şi analogi sintetici.



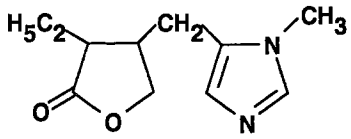
Denumirea	R_1	R_2
Acetilcolina	$-H$	$-CH_3$
Metacolina	$-CH_3$	$-CH_3$
Carbacol	$-H$	$-NH_2$
Betanecol	$-CH_3$	$-NH_2$

Fig. III.12. Structurile chimice ale unor acetilcolinomimetice, esteri ai colinei: acetici (acetilcolina, metacolina) şi carbamici (carbacol, betanecol)

Farmacocinetică
Hidroliza esterilor colinei:
- neuromediatorul acetilcolina (ACh): hidroliză extrem de rapidă catalizată de acetilcolinesterază şi nu se poate folosi ca medicament pentru uz sistemic; ACh se utilizează exclusiv pentru uz local, în oftalmologie, în scopul repoziţionării pupilei dilatate în faza preoperatorie, de extracţie a cristalinului, în operaţia de cataractă; soluţia se prepară extemporaneu;
- metacolina: hidroliză mult mai lentă (acetilcolinesterază) datorită prezenţei grupării $-CH_3$ la R1;
- carbamoil esterii (carbacol, betanecol): hidrolizaţi greu în organism de către colinesterază (T1/2 lung).

Farmacodinamie
Profilul farmacologic al esterilor colinei:
- efecte muscarinice (cu o anumită predominanţă teritorială, funcţie de structură); prezenţa grupării $-CH_3$ la R1 imprimă specificitate muscarinică;
- efecte nicotinice (exclusiv: carbacol), datorate mecanismului indirect, cu eliberare de ACh, indus de esterii carbamici.

PILOCARPINA



Pilocarpina

Fig. III.13. Structura chimică a alcaloidului natural pilocarpina, medicament acetilcolinomimetic

Propr. fiz.-chim.: alcaloid din frunzele speciilor de Pilocarpus (P. jaborandi, P. microphyllus), din America de Sud.

Fdin.:
Efecte muscarinice, cu predominanţa de acţiune:
- la nivelul ochiului: *mioza activă* (prin contracţia muşchiului circular al irisului), cu scăderea presiunii intraoculare; contracţia muşchiului ciliar, cu focalizarea vederii pentru aproape şi scăderea acuităţii vederii la distanţă;
- la nivelul tuturor glandelor exocrine stimulare, cu hipersecreţie; efect puternic asupra glandelor salivare, cu *hipersialie* (150 ml / h, după o doză terapeutică) şi sudorale.

Scăderea presiunii intraoculare este consecinţa creşterii drenării umorii apoase prin canalul Schlemm, favorizată de mioză (cu modificarea configuraţiei unghiului iridocornean) şi de contracţia muşchiului ciliar (cu lărgirea ochiurilor reţelei trabeculare de la baza irisului).

Ftox.:
Indice terapeutic mic. Utilizarea sistemică exclusiv în scop antidot.
Efecte secundare digestive (*arsuri epigastrice, colici, diaree*) pot să apară şi *după administrarea locală în sacul conjunctival.*

Fter.:
Indicaţii:
- *glaucom* cronic cu unghi deschis;
- glaucom acut congestiv cu unghi închis (tratament de urgenţă, înaintea corectării chirurgicale sau cu laser);
- irite şi irido-ciclite, alternând cu midriatice, pentru prevenirea aderenţelor între iris şi cristalin;
- xerostomie (stare de uscăciune a cavităţii bucale, datorată unei hiposecreţii salivare avansate sau chiar absenţei secreţiei);
- *intoxicaţia cu atropină* (administrare i.v.); antagonizează numai efectele periferice.

În glaucom:
- mioza are L cca 15 min., max. la cca 30 min. şi durata 4-6 h;
- comparativ cu ezerina, mioza este mai slabă, dar şi efectul iritant este mai slab.

Fgraf.: În glaucom cronic, pilocarpină clorhidrat sau nitrat, colir sau gel oftalmic 0,5-4%, 1-2 picături x 2-4 instilaţii/zi, în sacul conjunctival.

CARBACOL

Sin. Carbaminoilcolina.

Fdin.:

- Mecanism direct şi indirect (eliberarea de ACh, din terminaţiile colinergice ganglionare şi periferice), cu *efecte muscarinice, dar şi nicotinice;*
- Predominanţa acţiunii pe: tub digestiv, aparat excretor renal şi ochi;
- Durată de acţiune mai mare ca ACh.

Fter.:

Indicaţii: local ca miotic în oftalmologie (tratamentul glaucomului rezistent şi în cursul intervenţiilor chirurgicale).

Ftox.: hipersecreţie gastrică puternică (acţiunea secretorie gastrică are potenţa cea mai mare), cu epigastralgie.

Fgraf.: soluţie intraoculară 0,01%.

BETANECOL

Fdin.:

- durata de acţiune mai mare ca ACh;
- *exclusiv efecte muscarinice*, cu predominanţă digestivă şi urinară;
- nu are şi efecte nicotinice (= *avantaj* faţă de carbacol).

Fter.: Indicat în atonie intestinală şi a vezicii urinare, precum şi ca prokinetic per os sau s.c.

Fepid.: *C.I. căile i.m. şi i.v.*

Fgraf.: p.o. 10-15 mg de 3-4 ori/zi; s.c. 2,5 mg, repetat la 30 minute, maxim 4 doze.

METACOLINA

Fcin.: durata de acţiune mai mare ca ACh, datorită hidrolizei mai lente.

Fdin. si Fter.:

- Predominanţa acţiunii la nivelul aparatului cardio-vascular;
- Indicaţii: tahicardie paroxistică; tulburări vasculare periferice hipertone (arterite, boala Raynaud); diagnosticul hiperactivităţii bronşice.

Utilizare limitată.

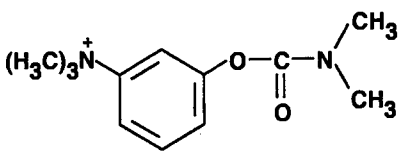
4.3. PARASIMPATOMIMETICE CU ACŢIUNE INDIRECTĂ (ANTICOLINESTERAZICE)

4.3.1. Baze farmacologice

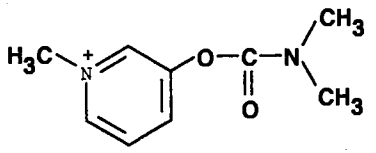
4.3.1.1. Clasificare

Funcţie de reversibilitatea acţiunii:

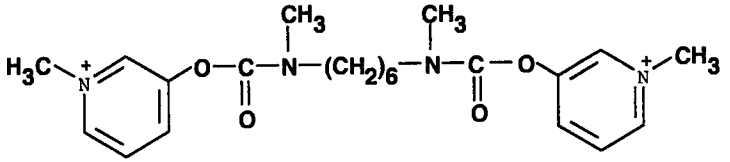
- uşor reversibile: edrofoniu;
- moderat reversibile: fisostigmina (eserina), neostigmina, piridostigmina, distigmina, demecariul;
- ireversibile: derivaţi organofosforici (fluostigmina, ecotiofat, paraoxon).



Neostigmina



Piridostigmina



Distigmina

Fig. III.14. Structurile chimice ale unor anticolinesterazice

4.3.1.2. Mecanism

Colinesterazele, enzime ce degradează acetilcolina (ACh) la colină şi acid acetic, sunt de două tipuri:

- *acetilcolinesteraza (colinesteraza adevarată, de tip "e", specifică pentru ACh)*; se găseşte în sinapsele colinergice şi hematii; hidrolizează specific ACh;
- butirilcolinesteraza (pseudocolinesteraza, de tip "s", nespecifică pentru ACh); se găseşte în serul sanguin şi alte ţesuturi în afara celor nervoase (vase, inima, intestin); hidrolizează şi alţi esteri, pe lângă acetilcolină; de ex. succinilcolina (curarizant).

Anticolinesterazicele formează un complex cu acetilcolinesteraza, inhibându-i astfel activitatea de hidroliză a ACh; ca urmare se acumulează ACh în doze farmacodinamice şi apar efectele ACh, de tip muscarinic şi nicotinic.

Legătura este reversibilă sau ireversibilă, în funcţie de afinitate. Astfel, de ex.:

- afinitatea colinesterază - ACh = 100 (= 1 x 10^2);
- afinitatea colinesteraza - anticolinesterazice = n x10^6.

Centrii importanţi pentru acţiunea enzimei sunt:

- centrul anionic (grupare carboxil), care formează o legătură ionică cu gruparea amino sau amoniu cuaternar, din ACh sau din anticolinesterazice;
- centrul esterazic (grupare donatoare de electroni), care formează o legătură covalentă cu atomul de carbon din gruparea carbonil a ACh sau anticolinesterazicelor.

Degradarea ACh, după fixarea pe enzimă, se produce în două etape:

- desfacerea colinei de restul acetil, care rămâne legat de enzimă;
- eliberarea acidului acetic, prin reacţie cu apa şi eliberarea enzimei.

Reversibilitatea legăturii cu anticolinesterazicele depinde de locurile de legare şi de afinitate:

- anticolinesterazicele uşor reversibile, cu amoniu cuaternar (tip edrofoniu), reacţionează numai cu centrul anionic al enzimei, formând numai o legătură ionică, uşor disociabilă;
- anticolinesterazicele moderat reversibile, cu structură de esteri carbamici (fizostigmina, neostigmina) se leagă la ambii centri activi ai enzimei, ca şi ACh, dar afinitatea este mai mare şi hidroliza se face mai lent, decât în cazul ACh;

- *derivaţii organofosforici* reacţionează în general numai cu centrul esterazic; realizează o *formă fosforilată a enzimei*, care are o mare stabilitate şi nu hidrolizează spontan în condiţiile fiziologice.

Desfacerea legăturii ireversibile se poate face *numai în prezenţă de reactivatori de colinesterază, care reprezintă antidotul în intoxicaţiile cu derivaţii organofosforici.*

4.3.1.3. Farmacodinamie

- *Efecte muscarinice*, la doze mici şi mari;
- *Efecte nicotinice*, la doze mari;
- Potenţarea acetilcolinomimeticelor şi curarizantelor depolarizante (suxametoniu);
- Antagonizarea curarizantelor antidepolarizante (tip d-tubocurarină).

4.3.1.4. Farmacotoxicologie

RA de tip *efecte secundare colinergice*: cardio-vasculare, respiratorii, digestive; somatice; centrale (efectele centrale sunt absente la derivaţii cuaternari de amoniu);

Intoxicaţii acute frecvente şi grave, deseori letale, se produc mai ales accidental, cu derivaţii organo-fosforici, utilizaţi ca insecticide, în agricultură.

4.3.1.5. Farmacoterapie

Indicaţii:
- pentru efectele muscarinice: în atonii intestinale sau ale vezicii urinare; glaucom;
- pentru efectele nicotinice, la nivelul plăcii motorii: în diagnosticul şi tratamentul miastheniei gravis; *antidot în intoxicaţia cu curarizante antidepolarizante (tip tubocurarină);*

ATENŢIE! Nu se utilizează şi în intoxicaţia prin curarizante depolarizante (tip suxametoniu), deoarece le potenţează.

4.3.1.6. Farmacoepidemiologie

C.I.: ulcer gastrointestinal; supradozarea curarizantelor depolarizante (tip suxametoniu).

4.3.1.7. Interacţiuni

Sinergism:
- parasimpatomimeticele directe acetilcolinomimetice;
- curarizantele depolarizante (decametoniu, succinilcolina);

Antagonism:
- parasimpatolitice;
- curarizante antidepolarizante (tip tubocurarină).

4.3.2. Anticolinesterazice reversibile

FISOSTIGMINA

Sin.: eserina.
Propr. fiz.-chim.: alcaloid cu structură de uretan, din Physostigma venenosum, din Niger. La aer, lumină, căldură şi în contact cu metale, se colorează în roşu.

Fdin.:
- efecte muscarinice, predominant la nivelul ochiului;
- efecte nicotinice stimulatoare somatice (contracţia muşchilor striaţi) şi centrale (tahipnee).

În glaucom, mioza are latenţa cca 20 minute şi durata 24-48 ore.

Ftox.:
RA de tip efecte secundare, la doze mari:
- efecte centrale stimulatoare: excitarea centrilor corticali motori, cu creşterea numărului de accese convulsive la epileptici, urmate de deprimare;
- efecte somatice stimulatoare, urmate de paralizia muşchilor striaţi;
- HTA, prin eliberare de ADR din medulosuprarenală (efect nicotinic N-1);
- iritaţii locale, la administrare prelungită în sacul conjunctival.

Fter:
- *glaucom;* keratită, ulcere ale corneei (alternând cu atropina); administrare locală, în sacul conjunctival;
- *antidot în supradozarea medicamentelor anticolinergice* (tip atropina, antidepresive triciclice) şi în sindromul anticolinergic central din postanestezie; administrare i.v. lent.

Fgraf.: fisostigmină salicilică colir 0,25- 1 %, 1 pic. x 4-6 / zi; tratament scurt.

NEOSTIGMINA

Sin.: neoeserina.

Fcin.:
- bromura de neostigmină are un atom de azot cuaternar şi trece greu prin membranele biologice;
- se absoarbe intestinal, puţin şi neregulat; *doza per os* este cu mult mai mare, *faţă de doza injectabilă (x 15-30);*
- difuzează greu în ţesuturi şi nu difuzează semnificativ prin bariera hematoencefalică.

Fdin.:
- *efecte muscarinice*, predominant la nivelul tubului digestiv şi vezicii urinare;
- *efecte nicotinice* somatice şi ganglionare, stimulatoare la doze mici şi inhibitoare paralizante la doze mari.

Efectele somatice:
- la doze mici, efecte stimulatoare, similare ACh, antagoniste curarizantelor antidepolarizante (tip tubocurarina) şi sinergice curarizantelor depolarizante (tip decametoniu şi suxametoniu);
- la doze mari, paralizie.

Fter.:
Indicaţii:
- stări de atonie intestinală (atonia postoperatorie, ileus paraliticus, constipaţia atonă), ca prokinetic;
- pregătirea pentru urografie (evacuarea gazelor);
- retenţie urinară (postoperatorie, postpartum);
- tahicardia paroxistică supraventriculară, refractară la alte tratamente;
- glaucom (forme primare cu unghi închis; acut congestiv cu unghi deschis, ca tratament de urgenţă; cronic simplu);
- *miastenia gravis, diagnostic şi tratament* (diminuarea deficitului motor, la nivelul membrelor, pleoapelor, laringelui);

- *antidot anticurarizant*, pentru antagonizarea curarizantelor antidepolarizante (tubocurarina, pancuronium).

Fepid.:

CI:

- astm bronşic; ileus mecanic; ulcer gastroduodenal;
- miotonie; boala Parkinson.

Precauţii:

- bradicardie; hTA;
- epilepsie.

Tratamentul RA de supradozare:

- atropina inj., 0,25-1 mg, repetată la nevoie, la 2-4 h;
- diazepam i.v. 5 -10 mg.

Fgraf.:

Posologie pentru efectele muscarinice, p.o. 15-30 mg la 4-6 ore; inj, (i.m., s.c., i.v. lent) 0,25-0,5 mg la 4-6 ore.

În miastenia gravis, s.c. 0,5-1 mg, repetat până la 5-20 mg/zi.

În decurarizare, i.v. lent 0,5-2,5 mg (asociată cu atropină 0,5-1 mg).

PIRIDOSTIGMINA

Profil farmacologic: similar neostigminei; potenţa p.o. mult mai mică; efect mai lent (2 ore) cu durata mai mare (3-6 ore).

Fter.:

- stări de atonie intestinală;
- miastenia gravis.

Fgraf.: p.o. 120-900 mg /zi în 3-4 prize.

DISTIGMINA

Profil farmacologic: similar neostigminei; efect mai lent cu durată mai lungă; efect maxim la 9 ore şi durata de 24 ore (i.m.).

Fter.:

- stări de atonie intestinală şi vezicală;
- miastenia gravis.

Avantaj: durata lungă de acţiune (24 h).

Fgraf.: Posologie: i.m. 0,5 mg la 12 ore postoperator, repetat zilnic până la restabilirea funcţiei normale; p.o. 5 mg/zi; în miastenia gravis p.o. 20 mg/zi.

EDROFONIU

Fdin.:

- acţiune predominantă pe muşchii striaţi, cu mecanism complex: indirect anticolinesterazic şi direct propriu;
- latenţa şi durata de acţiune scurtă; *durata i.v. = 10 min.*

Fter.:

- *diagnosticul miasteniei gravis*;
- *antidot anticurarizant*, pentru curarizantele antidepolarizante (tip d-tubocurarină);
- tahicardie paroxistică supraventriculară (criza terminală).

Testul miasteniei gravis, cu edrofoniu:

Administrarea i.v. rapidă a 2 doze de edrofoniu la interval de 45 minute, produce la

- miastenici: o scurtă creştere a forţei musculare, fără fasciculaţie lingual (= diagnostic de miastenie);
- nemiastenici: o creştere a forţei musculare, acompaniată de fasciculaţie lingual.

Miastenia gravis: este o boală neuromusculară, caracterizată prin astenie şi fatigabilitate marcată a muşchilor scheletici. Este o boală autoimună. Cauza: defect de transmisie în placa motorie, datorită formării de autoanticorpi contra receptorilor colinergici N-2 din placa motorie şi reacţiei autoimune ce provoacă degradarea receptorilor.

Fgraf.: Posologie: i.v. 2 mg, apoi 8 mg (dacă efectul nu s-a manifestat la 45 minute).

4.3.3. Anticolinesterazice ireversibile (Derivaţi organofosforici)

Propr. fiz.-chim.: diferă prin liposolubilitate şi hidrosolubilitate.

Fdin.:

Complexul este ireversibil spontan. Acetilcolinesteraza din diferite ţesuturi se reface în timp diferit (săptămâni - luni): 10 - 20 zile, în ser; 50 zile, în creier; 120 zile, în hematii.

Durata de acţiune este lungă.

Acţiunea este reversibilă, în prezenţa reactivatorilor de colinesterază, utilizaţi ca *antidot*, în supradozare şi intoxicaţii. *Reactivatorii de colinesterază* au structura de oxime şi acizi hidroxamici.

Cel mai frecvent utilizat este: *obidoxima*.

Efecte :

- *muscarinice*, antagonizate de atropină;
- *nicotinice* (placa motorie; ganglioni vegetativi; SNC), antagonizate de atropină şi magneziu.

Teritoriul de acţiune este diferit, în funcţie de lipo- sau hidrosolubilitate.

Ftox.:

Efecte secundare: efecte stimulatoare, urmate de efecte deprimante şi efect letal.

Efecte secundare nicotinice centrale:

- anxietate, tremor, insomnie, convulsii, urmate de apatie, somnolenţă şi comă; deprimarea centrului respirator, cu respiraţie Cheyne - Stokes, cianoză.

Efecte secundare nicotinice somatice:

- contracţii fasciculare ale muşchilor striaţi, urmate de paralizie.

Efecte secundare vegetative muscarinice:

- bradicardie, hipertensiune urmată de hipotensiune;
- bronhospasm, dispnee expiratorie;
- greţuri, vărsături, colici abdominale, scaune diareice involuntare;
- micţiuni frecvente, involuntare;
- creşterea secreţiilor glandelor exocrine (sialoree, hipersecreţie bronşică, transpiraţii profuze);
- mioză şi tulburarea vederii la distanţă.

Efecte secundare vegetative muscarinice pot să apară după absorbţie chiar şi la administrarea locală la nivelul ochiului.

Hepatotoxicitate.

Intoxicaţia acută prezintă:

- perioada de debut, cu predominanţa simptomatologiei muscarinice;
- perioada de stare, cu simptomatologie muscarinică şi nicotinică.

Diagnosticul intoxicaţiei acute se bazează pe:

- simptomatologia toxidromului colinergic;
- determinarea activităţii colinesterazelor sanguine.

La doze mari, moartea se produce prin:
- deprimarea centrului respirator;
- paralizia muşchilor respiratori;
- stop cardiac, colaps.

Tratamentul intoxicaţiei cu derivaţi organofosforici:
- atropină i.v. 2,5-5 mg; repetată până la semne atropinice;
- obidoximă (Toxogonin ®) i.v. 4-8 mg / kg, repetată la fiecare oră (1-a administrare de obidoximă, după 1-a injecţie de atropină).

Fter.: Indicaţie: *limitat, exclusiv local, în glaucom, de rezervă.*

Influenţarea testelor de laborator:

În ser: cresc valorile pentru bilirubină, GOT, GPT, fosfataza alcalină, timol (hepatotoxicitate).

Interacţiuni:

Sinergism cu efecte de supradozare relativă a curarizantelor depolarizante (suxametoniu), prin două mecanisme:
- farmacodinamic, de potenţare a depolarizării plăcii motorii;
- farmacocinetic, de inhibare prelungită a pseudocolinesterazei (butirilcolinesteraza), cu diminuarea biotransformării suxametoniului.

ANTIGLAUCOMATOASE, DERIVAŢI ORGANOFOSFORICI

Fdin.: reducerea presiunii intraoculare, intensă şi de durată lungă (1-2 săptămâni).

Fter.: în glaucom cronic simplu, rezistent la celelalte antiglaucomatoase, cu avantajul duratei lungi de acţiune.

Ftox. şi Fepid.:
- efecte secundare muscarinice, sistemice, după absorbţie (bradicardie, bronhospasm, colici abdominale);
- cataractă specifică, cu opacităţi în cristalin (frecventă în cazul concentraţiilor mari, administrate timp îndelungat).

CI: bradicardie, astm bronşic, ulcer gastroduodenal, tulburări spastice digestive.

Interacţiuni:

Sinergism cu efecte de supradozare relativă a suxametoniului, prin mecanism farmacocinetic (la tratament îndelungat).

Precauţie: întreruperea tratamentului cu un antiglaucomatos organofosforic, înainte (cu 4 săptămâni) de o administrare previzibilă a suxametoniului.

ECOTIOFAT

Sin.: echotiophat, phospholine.

Fter.: *glaucom;* colir 0,025-0,25 %.

Latenţa cca 20 min.; Durata = 1-2 săptămâni.

FLUOSTIGMINA

Sin.: dyflos.

Fter.: glaucom; colir 0,025 %.

Latenţa efectului maxim cca 24 ore; Durata = 1 săptămână.

Atenţie! RA persistă cca 1 lună după sistare (inclusiv mioza).

5. PARASIMPATOLITICE (Colinolitice, antiacetilcolinice, antimuscarinice, vagolitice, anticolinergice periferice)

Sfera anticolinergicelor este mai largă decât cea a parasimpatoliticelor, anticolinergicele cuprinzând:
- anticolinergice periferice (PS litice);
- anticolinergice centrale (antiparkinsoniene) (A se vedea la Secţiunea I: Antiparkinsoniene).

5.1. BAZE FARMACOLOGICE

5.1.1. Definiţie

Parasimpatoliticele (PSlit) sunt substanţe care antagonizează efectele muscarinice ale ACh şi parasimpatomimeticelor, prin blocarea receptorilor muscarinici din sinapsele neuroefectoare parasimpatice.

Locul acţiunii: sinapsele colinergice muscarinice neuroefectoare, de la nivelul glandelor exocrine, miocardului şi muşchilor netezi.

Mecanismul: direct, antagonist al receptorilor muscarinici.

5.1.2. Clasificare

a) **În funcţie de origine:**
- Naturale: atropina, hiosciamina, scopolamina; (hiosciamina nu se foloseşte ca medicament);
- De sinteză: restul anticolinergicelor.

b) **În funcţie de structura chimică:**
- Derivaţii de amoniu cuaternar: homatropina (midriatic), butilscopolamoniu, metantelina, propantelina, oxifenoniu, otilonium (antispastice), emepronium, (antispastic urinar), ipratropium, oxitropium, tiotropium (antiastmatice bronhodilatatoare);
- Aminele terţiare: tropicamida, ciclopentolat (midriatice), atropina, scopolamina, oxifenciclimina, pirenzepina, telenzepina (antispastice şi hiposecretoare gastrice), oxibutinin, propiverin, tolterodin (antispastice urinare).

c) **În funcţie de acţiunea terapeutică:**
- *Midriatice:* atropina, homatropina, tropicamida, ciclopentolat;
- *Antispastice digestive*: atropina, butilscopolamoniu, metantelina, propantelina, oxifenoniu, oxifenciclimina, fenpipramida, otilonium;
- *Antispastice urinare*: emepronium, oxibutinin, propiverin, tolterodin;
- *Hiposecretoare gastrice*: pirenzepina, telenzepina;
- *Antiastmatice bronhodilatatoare*: ipratropium, oxitropium, tiotropium;
- *PS-litice în preanestezie*: atropina şi scopolamina.

5.1.3. Relaţii str. chim.-propr. fiz. chim

Structura chimică şi solubilitatea:
- Compuşii cu amoniu cuaternar, ionizaţi puternic la pH-ul mediului intern al organismului, au liposolubilitate extrem de redusă;
- Aminele sunt relativ mai liposolubile comparativ cu derivaţii de amoniu cuaternar, gradul de lipofilie fiind dependent de structura chimică.

5.1.4. Farmacocinetică

Compuşii cu amoniu cuaternar:
- absorbţie limitată digestivă;
- per os, dozele sunt mult mai mari, comparativ cu cele parenterale;
- difuziunea prin bariera hemato-encefalică şi membranele celulare tisulare este redusă, având efecte centrale şi oculare slabe;

Administrarea *per os*, favorizează sinergismul de *potenţare* între cele două tipuri de efecte colinergice: parasimpatolitice *M3* şi ganglioplegice *M1* (la nivelul plexurilor vegetative intramurale), cu o eficacitate crescută asupra tubului digestiv.

Aminele terţiare au o absorbţie p.o. mai bună şi difuziune în ţesuturi şi în SNC corelată cu gradul de lipofilie al moleculei.

5.1.5. Farmacodinamie

Efecte:
- antimuscarinice, prin blocarea receptorilor M_2, M_3, din miocard, muşchi netezi şi glande exocrine;
- efecte ganglioplegice, la nivelul sinapselor ganglionare parasimpatice previscerale şi intramurale, prin blocarea receptorilor M_1 (pirenzepina, telenzepina).

Efecte antimuscarinice:
- miocardul stimulat, prin predominanţa tonusului simpatic (blocaj M_2);
- muşchii netezi viscerali, relaxaţi (bronhii, tub digestiv, vezica urinară, muşchiul circular al irisului) (blocaj M_3);
- glandele exocrine, inhibate (hiposecreţie) (blocaj M_1, M_3).

Acţiuni la nivelul aparatelor şi sistemelor:
- Aparat digestiv: diminuarea tonusului şi peristaltimului; întârzierea golirii stomacului; acţiune antispastică (stomac, intestin, aparat biliar); hiposecreţia glandelor (salivare, gastrice);
- Aparat respirator: bronhodilataţie; scăderea secreţiilor glandelor bronşice;
- Aparat cardio-vascular: efecte reduse;
- Aparat excretor renal: acţiune antispastică vezicală şi ureterală;
- Ochi: midriază, creşterea presiunii intraoculare; cicloplegie, cu tulburarea vederii pentru aproape.

Acţiunea asupra secreţiei gastrice:
- Reduc volumul, secreţia de acid clorhidric şi de pepsină, dar şi de carbonat acid de sodiu şi mucus (*dezavantaj*). Efectul este mai ales asupra volumului.
- Parasimpatoliticele antagonişti selectivi ai receptorilor muscarinici M1 din ganglionii PS intramurali digestivi (tip pirenzepin) au selectivitate de acţiune şi eficienţă mai mare hiposecretoare gastrică.
- Reducerea secreţiei gastrice de acid clorhidric, la doze medii:
  - secreţia bazală scade cu 40 - 50 %;
  - secreţia stimulată prin histamină scade cu 30 - 40 %;
  - secreţia stimulată prin alimente scade cu 10 - 60 %.

5.1.6. Farmacotoxicologie

RA de tip efecte secundare:
- Aparat digestiv: hiposalivaţie, cu uscăciunea gurii şi tulburări de deglutiţie; scăderea tonusului şi peristaltismului, cu constipaţie;
- Aparat excretor: scăderea tonusului vezicii urinare, cu rărirea micţiunilor şi disurie;
- Ochi: midriază cu creşterea presiunii intraoculare, dureri ale globilor oculari şi fotofobie; cicloplegie accentuată, cu tulburări ale vederii pentru aproape.

5.1.7. Farmacoterapie

Indicaţii:
- în oftalmologie, cercetarea fundului de ochi (atropina, homatropina, ciclopentolat, tropicamida);
- ca antispastice, în colici ale aparatului digestiv (atropina, butilscopolamoniu, propantelina, fenpipramida, otilonium) şi excretor renal (emepronium, oxibutinin, propiverin, tolterodin) şi în explorări digestive radiologice şi endoscopii (propantelina);
- ca bronhodilatatoare, în astm bronşic (ipratropium, oxitropium, tiotropium);
- ca hiposecretoare gastrice (pirenzepina, telenzepina);
- enurezis (propantelina); incontinenţă urinară (emepronium, oxibutinin, propiverin, tolterodin).

5.1.8. Farmacoepidemiologie

CI:
- în glaucom, retenţie urinară, adenom de prostată, constipaţie atonă;
- la şoferi şi cu alcool, *sărurile bromuri*: scopolamina, butilscopolamoniu, metantelina, propantelina, oxifenoniu, otilonium, emepronium, ipratropium, oxitropium, tiotropium);

5.1.9. Interacţiuni

Sinergism:
- cu anticolinergice (antiparkinsoniene, neuroleptice fenotiazinice, antidepresive triciclice, antihistaminice fenotiazinice);
- cu amantadina: confuzie, halucinaţii.

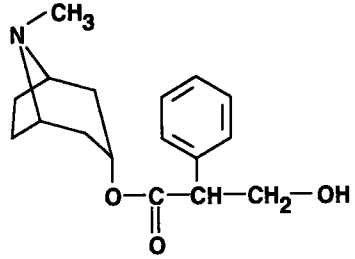
Antagonism:
- cu anticolinesterazice (neostigmina).

5.2. ANTISPASTICE DIGESTIVE

Reprezentanţi: atropina, butilscopolamoniu, propantelina, metantelina, oxifenoniu, oxifenciclimina, fenpipramida, otilonium.

(A se vedea şi la Secţiunea VII: Antispastice)

Amine terţiare



Atropina

Fig. III.15. Structura chimică a unui anticolinergic antispastic digestiv, derivat de amină terţiară: atropina

ATROPINA

Str. chim.: alcaloid (din frunzele şi rădăcina de Atropa belladona = mătrăguna şi Datura stramonium = ciumăfaia), *forma racemică* (d- şi l- hiosciamina, în părţi egale); racemizarea se produce în timpul uscării plantei şi extracţiei. Potenţa atropină / l-hiosciamina = 1/2.

Atropina este un ester al tropinei (forma cis). Cocaina, ester al pseudotropinei (forma trans) are acţiune neurosimpatomimetică şi anestezică locală.

Sarea: Sulfat de atropină.

Fcin.:

- absorbţie p.o. şi difuziune, bune, inclusiv în SNC;
- difuzează prin placentă în sângele fetal, precum şi în laptele matern;
- hidroliză enzimatică, la ester;
- eliminare urinară şi prin mucoasa gastrică (1/3 nemetabolizată);
- *T1/2 = 12 -38 h* (datorită circuitului enterogastric).

Fdin.:

Aparat digestiv:

- *hiposecreţie salivară* (acţiunea cu *potenţa cea mai mare*), cu uscăciunea gurii şi greutate în deglutiţie; hiposecreţie bronşică şi sudorală;
- hiposecreţie gastrică slabă (în faza psihică), ineficace în ulcerul gastroduodenal;
- diminuă tonusul şi peristaltismul normal al tubului digestiv, cu tendinţă la constipaţie;
- reduce mai intens mişcările peristaltice violente provocate de purgativele drastice;
- acţiune antispastică la nivelul tubului digestiv (intensă) şi aparatului biliar (mai slabă).

Aparat excretor renal:

- relaxează musculatura bazinetului, vezicii urinare, ureterelor;
- acţiune antispastică moderată.

Aparat respirator:

- hiposecreţia glandelor căilor respiratorii (nas, faringe, bronhii), cu uscarea mucoaselor; efect mai intens în hipersecreţie;
- bronhodilataţie mai intensă în bronhoconstricţia datorată unei hipertonii PS sau produsă de PS mimetice (mai slabă în bronhoconstricţia imunoalergică sau produsă de histamină);
- acţiune slabă în criza de astm bronşic (mai slabă ca a ADR);
- stimulează respiraţia (amplitudine şi frecvenţă), prin stimularea centrului respirator bulbar; efect mai intens când centrul este uşor sau moderat deprimat (efect deprimant, când centrul este intens inhibat);
- reduce spasmul laringian provocat de tiopental i.v.

Aparat cardiovascular:

- Dozele terapeutice nu influenţează vasele sanguine, în general;
- Efectele pot diferi la diferiţi indivizi, *funcţie de doza şi tonusul vagal*, astfel:
- doze mici şi tonus vagal normal induc bradicardie şi hTA slabă (stimularea centrului vagal bulbar);
- tonus vagal crescut (vagotonici) imprimă tahicardie şi HTA slabă (acţiune anticolinergică la nivel cardiac) (proba atropinei, Danielopolu);

Ochi:

Efecte puternice, la administrare locală:

- midriază pasivă (relaxarea muşchiului circular al irisului);
- creşterea presiunii intraoculare;

- cicloplegie (relaxarea muşchiului ciliar), cu tulburarea vederii pentru aproape, de durată mai mult de 1 săptămână.

Durata efectelor (pentru 1 picătură din soluţia 1%) este de: 7-10 zile midriaza (efect maxim după 30 minute); 6-12 zile cicloplegia (efect maxim după cca 2 ore).

SNC:

- acţiune stimulatoare, la doze mari;
- acţiune stimulatoare slabă asupra centrilor bulbari respirator şi vagal, la doze terapeutice;
- acţiune anticolinergică centrală, utilă în: tratamentul bolii Parkinson şi ca antidot în intoxicaţiile cu anticolinesterazice.

Ftox.:

RA de tip *efecte secundare* parasimpatolitice:

- uscăciunea gurii şi greutate în deglutiţie;
- constipaţie; retenţie urinară;
- tulburarea vederii pentru aproape şi fotofobie (la utilizarea în oftalmologie);

Susceptibilitate mai mare la copii.

Efectele secundare pot să apară după absorbţie, chiar la administrare topică în oftalmologie (cu precădere la supradozare).

Simptomatologia intoxicaţiei:

- efecte periferice (midriază, tulburarea vederii, disfagie, constipaţie, retenţie urinară, tahicardie);
- efecte centrale (hipertermie, agitaţie, delir, convulsii, comă).

Tratamentul intoxicaţiei:

- spălături gastrice (*eliminare prin mucoasa gastrică*);
- pilocarpina (10 mg s.c., repetată până la apariţia secreţiei salivare);
- barbiturice, în faza de excitaţie SNC.

Fter.:

Indicaţii:

- ca *midriatic, în oftalmologie*, în uveite anterioare (irite şi iridociclite), precum şi pentru examenul fundului de ochi, în lipsa PS-liticelor de sinteză cu durata mai scurtă (de cca o zi);
- *antispastic*, în spasme şi colici gastro-intestinale, biliare, renoureterale (asociată cu analgezice);
- hipersialie;
- bronhodilatator şi hiposecretor bronşic, în astmul bronşic; bronşite cu hipersecreţie; înlocuită de compuşi de sinteză;
- stimulant cardiac în: bradicardie sinusală, bloc A-V (sindrom Adams-Stockes), sincopă (datorată reflexelor sinocarotidiene intense);
- medicaţie preoperatorie, în *preanestezie*, pentru inhibarea hipersecreţiei bronşice produsă de unele anestezice generale (eter, ketamina), bradicardiei şi hTA produse de stimularea vagală excesivă din timpul operaţiei;
- anticolinergic central, în boala Parkinson, activ pe hipertonie şi hipersalivaţie şi mai slab pe tremor; înlocuită cu anticolinergice de sinteză;
- antidot în intoxicaţia cu pilocarpină şi anticolinesterazice.

Fepid.: CI: glaucom, ileus paralitic, retenţie urinară.

Fgraf.:
- sulfat de atropină, soluție injectabilă de 1 ‰ și 0,25 ‰ (pentru copii);
- colir 1 %;
- preparate oficinale (pulbere titrată de frunze, extr., t-ră., sirop);
- tipizate (antispastice în asociere).

Atenție! Substanța *puternic activă;* injectabil (s.c., i.v.) *maxim 1 mg /1 dată.*

Conținutul în atropină al preparatelor oficinale: doza uzuală minimă pentru o dată (0,25 – 0,3 mg) are corespondent în 100 mg pulbere titrată din frunze de belladonna, 20 mg extract uscat, 1 g (57 picături) tinctură.

Posologie:
- ca antispastic: p.o. 0,25 – 1 mg de 3-4 ori/zi; s.c. 0,25 – 1 mg de 1-2 ori/zi;
- în preanestezie: i.m. 0,02 mg/kg (maxim 0,5 mg), cu 30-60 minute înainte de inducerea anesteziei;
- în cardiologie: i.v. 0,5 - 1 mg;
- în oftalmologie: instilații în sacul conjunctival, 1-2 picături soluție 1%, de 1-2 ori/zi.

SCOPOLAMINA

Str. chim.: Alcaloid din Scopolia carniolica și Datura stramonium.

Sarea: Bromhidrat de scopolamină.

Fdin.:
- efectele parasimpatolitice ale atropinei; de intensitate mai mare *(x2)* și durata mai scurtă;
- efecte centrale.

Efectele la nivelul ochiului (midriaza și cicloplegia) se instalează mai rapid și au durata mai scurtă (3-7 zile), comparativ cu atropina.

Efectele centrale:
- *inhibitor SNC*, la doze mici;
- centrul respirator stimulat mai intens, comparativ cu atropina;
- efect anticolinergic central, util în Parkinsonul postencefalitic, mai intens ca atropina pe tremor;
- scopolamina (0,25 - 0,50 mg) în asociere cu morfina (10 mg) sau cu dihidromorfinona (2 mg) induce somn crepuscular, util în preanestezie.

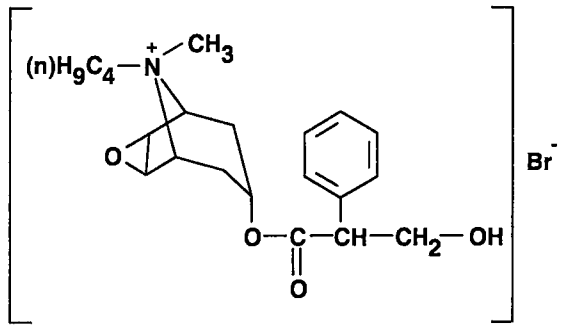
Fter:

Indicații:
- în *preanestezie*, asociată cu un morfinomimetic puternic (morfina, hidromorfon);
- în Parkinson, mai potentă ca atropina;
- în *rău de mișcare;*
- în oftalmologie.

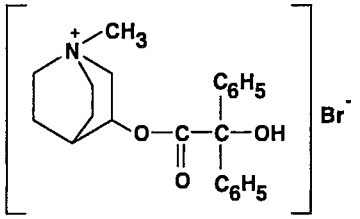
Fgraf.:
- Bromhidrat de scopolamină, soluție injectabilă de 0,25 ‰;
- Hidromorfon-scopolamina, soluție injectabilă (0,3 mg scopolamină + 2 mg dihidromorfinonă, la 1 ml);
- Colir 0,5 %;
- TTS (transdermal therapeutic system) sau TDS (transdermal delivery system), în rău de mișcare.

Posologie în răul de mișcare: profilactic 0,5 mg în TDS, eliberată în 3 zile; curativ i.m. 0,2 mg o dată.

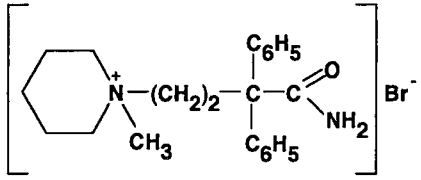
Derivați de amoniu cuaternar



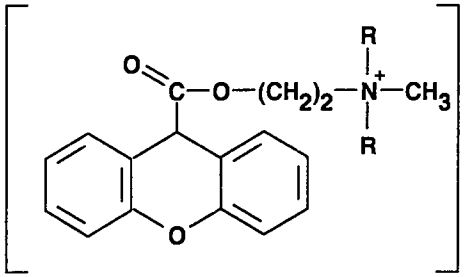
Butilscopolamoniu bromură



Clidiniu bromură



Fenpiveriniu bromură (fenpipramidă)



Metantelina bromură [R = $-C_2H_5$]
Propantelina bromură [R = $-C_3H_7$(iso)]

Fig. III.16. Structurile chimice ale unor anticolinergice antispastice digestive, derivați de amoniu cuaternar

BUTILSCOPOLAMONIU

Str. chim.: derivat cuaternar de amoniu, de semisinteză de la scopolamină; bromură.

Fcin.: absorbție p.o incompletă (dozele p.o. mult mai mari față de inj.); nu difuzează în SNC (nu are efecte centrale).

Fdin. și Ftox.: profilul farmacodinamic și farmacotoxicologic similar scopolaminei, fără efectele centrale; eficacitate mai bună la administrarea pe cale injectabilă.

Fter. şi Fgraf.:
Indicaţie: ca antispastic gastrointestinal şi uro-genital.
Posologie: p.o. 10-20 mg de 3-4 ori/zi; inj. (i.m. sau i.v.) 10-30 mg pe zi; rectal 10-50 mg pe zi.
CI: glaucom, adenom de prostată.

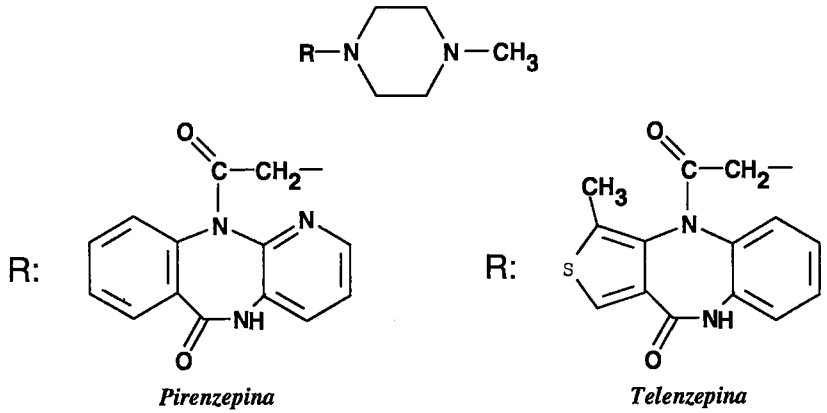
PROPANTELINA

Str. chim.: derivat de amoniu cuaternar; bromură.
Profil farmacologic: (farmacocinetic, farmacodinamic şi farmacotoxicologic) specific PS-liticelor derivaţi de amoniu cuaternar; teritoriu mai restrâns de acţiune comparativ cu atropina, având predominanţă asupra tubului digestiv. Dozele echiactive oral/injectabil sunt în raport de 10:1.
Fdin. şi Ftox.: Este antagonist neselectiv al receptorilor colinergici: la doze terapeutice blochează receptorii muscarinici; durata acţiunii antimuscarinice similară atropinei; la doze mari blochează şi ganglionii vegetativi; la doze toxice blochează şi placa motorie.
Fter. şi Fgraf.:
Indicaţie: ca antispastic gastrointestinal. *Posologie*: p.o. 15-30 mg de 2-4 ori/zi.
CI: glaucom, adenom de prostată.

5.3. HIPOSECRETOARE GASTRICE

Reprezentanţi: pirenzepina, telenzepina.
(A se vedea la Secţiunea VII: Antiulceroase. Inhibitoare ale secreţiei gastrice)

Derivaţi de piperazină



Pirenzepina *Telenzepina*

Fig. III.17. Structurile chimice ale unor anticolinergice hiposecretoare gastrice

PIRENZEPIN

Str. chim.: amină terţiară triciclică cu structura apropiată de imipramină (antidepresiv).
Fcin.:
- Liposolubilitate scăzută; absorbţie p.o. limitată; nu difuzează în SNC (nu are efecte centrale);

- Eliminare lentă (cca 4 zile) mai mult în formă nebiotransformată, majoritar prin bilă şi scaun, şi redus prin urină;
- T1/2 este lung (cca 11 ore), consecinţă a circuitului enterohepatic; administrare de 2 ori/zi.

Fdin.:
- *Selectivitate* mare pentru receptorii *M 1 din ganglionii parasimpatici intramurali, din plexul mezenteric,* mecanism ce-i imprimă o selectivitate hiposecretoare gastrică. Efect mai mare pe secreţia stimulată pe cale vagală.
- Durata efectului: 6-12 ore.

Fter.:
Indicaţii profilate pe efectele hiposecretoare gastrice (ulcer gastro-duodenal, sindrom Zollinger-Ellison, sângerări gastrice de stres, profilaxia leziunilor gastroduodenale induse de AINS).
Fgraf.: 5 mg de 2 ori/zi, cu 30 minute înainte de mese, dimineaţa şi seara, 4-6 săptămâni.

TELENZEPIN

Avantaj: Potenţa hiposecretoare gastrică, mai mare ca pirenzepina, de 4-10 ori; dozele eficace fiind mai mici corespunzător.

5.4. ANTISPASTICE URINARE

Reprezentanţi: emepronium, oxibutinin, propiverin, tolterodin.
Fdin. şi Fter.: Antispasticele urinare sunt PS-litice cu acţiune predominantă asupra aparatului excretor urinar.
Indicaţii: vezică urinară hiperreactivă, vezică urinară spastică neurogenă, enurezis diurn.
Ftox. şi Fepid.: RA ale grupei sunt efecte secundare de tip PS-litic şi conduc la următoarele CI: retenţie urinară, disurie, adenom de prostată, atonie intestinală, glaucom, miastenia gravis.

EMEPRONIUM

Fter. şi Fgraf.: Indicaţii: incontinenţă urinară, cu hipertonie vezicală.
Posologie: p.o. 200-400 mg de 3 ori/zi.
Atenţie! Emepronium provoacă *ulceraţii esofagiene*; se evită prin următorul mod de administrare: cu un volum suficient de apă; în poziţie şezândă sau în picioare, 10 -15 minute.

OXIBUTININ

Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii:
- senzaţie imperioasă de urinare la femei (nu şi în incontinenţă de efort);
- enurezis prin imaturitate vezicală (micţiuni urinare diurne):
- vezică urinară spastică neurogenă.

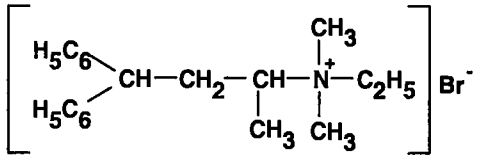
Posologie: p.o. 5 mg de 2-3 ori/zi.
CI: glaucom, adenom de prostată, disurie, atonie intestinală, miastenie severă.

PROPIVERIN

Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii: senzaţie de micţiune imperioasă, incontinenţă urinară, vezică urinară neurogenă.
Posologie: p.o. 15 mg de 2-3 ori/zi.

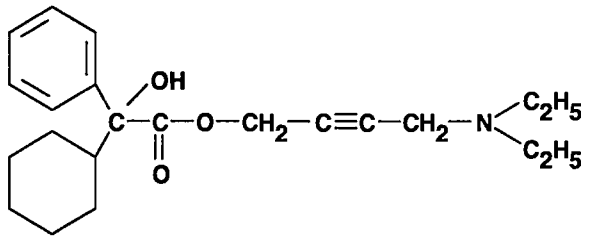
CI: glaucom, hipertrofia prostatei, retenţie urinară, atonie intestinală, miastenia gravis.
Atenţie! CI la conducătorii auto şi alte activităţi ce necesită atenţie crescută (reduce viteza de reacţie).

Derivaţi de amoniu cuaternar

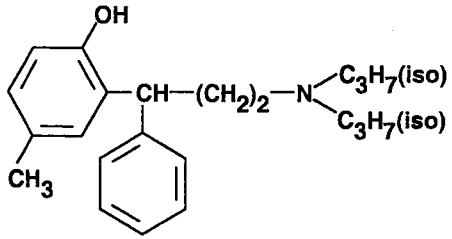


Emepronium bromură

Amine terţiare



Oxibutinina



Tolterodina

Fig. III.18. Structurile chimice ale unor anticolinergice antispastice urinare

TOLTERODIN

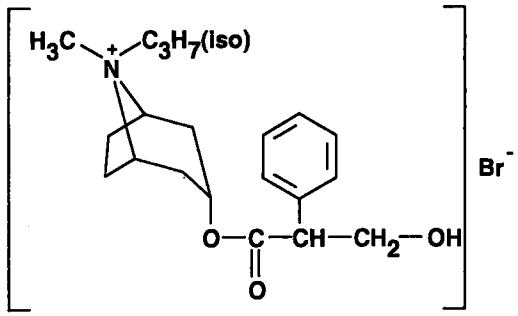
Fcin: metabolit activ 5-hidroximetilat.
Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii: simptomele vezicii urinare hiperreactive (senzaţia imperioasă de micţiune, polakiurie, incontinenţă).
Posologie: p.o. 2 mg de 2 ori/zi; în insuficienţă hepatică, doza se reduce la jumătate (1 mg de 2 ori/zi).
Ftox.: RA de tip efecte secundare anticolinergice, unele frecvente (frecvenţă peste 1%): uscăciunea gurii, constipaţie, piele uscată, somnolenţă).

CI: glaucom, retenţie urinară, atonie intestinală, miastenie, insuficienţă hepatică.
Atenţie! CI la conducătorii auto şi alte activităţi ce necesită vigilenţă crescută (scade viteza de reacţie).

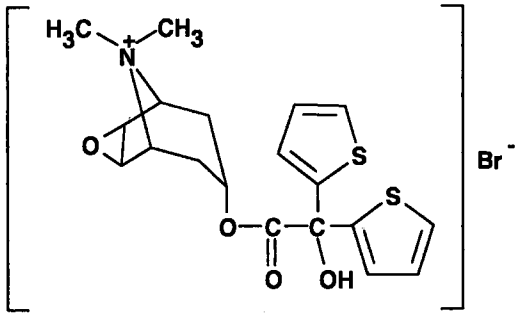
5.5. BRONHODILATATOARE

Reprezentanţi: ipratropium, oxitropium, tiotropium.
(A se vedea şi la Secţiunea IV: Antiastmatice)

Derivaţi de amoniu cuaternar



Ipratropium bromura



Tiotropium bromura

Fig. III.19. Structurile chimice ale unor anticolinergice antiastmatice

IPRATROPIUM

Str. chim.: derivat cuaternar de amoniu; bromură.
Fcin. (calea de administrare inhalatorie):
- absorbţie redusă la nivelul mucoasei traheobronşice; efecte secundare sistemice de tip PS-litic (atropinic), practic absente; nu difuzează în SNC;
- T ½ scurt (cca 2 ore).

Fdin.:
Bronhodilataţia are latenţa de 15 min. şi durata de 3-4 ore (efectul maxim la cca 1-2 ore).

Fdin.:
- Potenţa bronhodilatatoare este mai mare faţă de atropină;
- Nu are efecte pe SNC; are efect inhibitor ganglionar intens.

Fter.: Indicat în *astm bronşic* cu hiperfuncţie vagală reflexă.

Fgraf.:

Posologie: aerosoli, câte 1-2 pufuri (1 puf = 20 μg = 0,02 mg) de 3-4 ori/zi; maxim 12 pufuri (12 doze/zi).

Fepid:

Precauţii: glaucom (*se evită pulverizarea greşită spre ochi*), adenom de prostată.

OXITROPIUM

Str. chim.: derivat cuaternar de amoniu; bromură.

Profil farmacologic: similar cu ipratropium.

Avantaj: durata efectului bronhodilatator mai mare (cca 9 ore); permite administrarea de 2-3 ori/zi, câte 2 pufuri (1 puf = 0,1 mg).

TIOTROPIUM

Str. chim.: derivat cuaternar de amoniu; bromură.

Profil farmacologic: similar cu ipratropium.

Avantaj: durata efectului bronhodilatator mai mare; permite administrarea o dată pe zi (la aceeaşi oră), 1 puf (1 puf = 18 μg = 0,018 mg).

5.6. MIDRIATICE ŞI CICLOPLEGICE

Reprezentanţi: atropina, homatropina, tropicamida, ciclopentolat.

Fdin.: Efectele PS-liticelor la nivelul muşchilor netezi ai ochiului (midriaza şi cicloplegia) sunt semnificative după administrare locală; administrarea sistemică de doze terapeutice induce efecte oculare slabe.

Potenţa PS-liticelor este mai mare pentru acţiunea midriatică şi mai mică pentru cicloplegie (midriaza se manifestă la doze mai mici; cicloplegia se instalează la doze mai mari).

Efectele sistemice, după absorbţia PS-liticelor administrate local în sacul conjunctival, sunt nesemnificative clinic, la dozele terapeutice.

Fter.: Midriaza şi cicloplegia reprezintă acţiuni farmacodinamice principale în oftalmologie, având următoarele indicaţii:

- Midriaza: examenul fundului de ochi, operaţia de cataractă, tratamentul uveitelor (irite, iridociclite, keratite); în uveite, tratamentul cu PS-litice se face alternativ cu tratamentul cu PS-mimetice, în scopul prevenirii aderenţelor dintre iris şi cristalin;
- Cicloplegia: tratamentul iridociclitelor; în diagnosticul oftalmologic, pentru măsurarea viciilor de refracţie.

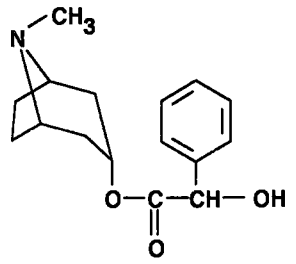
Ftox. şi Fepid.: PS-liticele administrate topic la nivelul ochiului provoacă următoarele efecte secundare:
- fotofobie şi cefalee (datorită blocării reflexului fotomotor, pe timpul unei midriaze prelungite);
- tulburarea vederii pentru aproape (datorită focalizării cristalinului pentru distanţă, ca urmare a cicloplegiei);
- creşterea presiunii intraoculare (datorită blocării scurgerii umorii apoase spre canalul Schlemm, prin închiderea unghiului iridocorneean consecutiv midriazei şi prin micşorarea orificiilor trabeculare, consecutiv relaxării muşchiului ciliar).

Creşterea presiunii intraoculare este periculoasă la bolnavii cu glaucom şi este gravă la cei cu glaucom cu unghi închis, caz în care apare pericol de orbire, datorită leziunilor optico-retiniene.

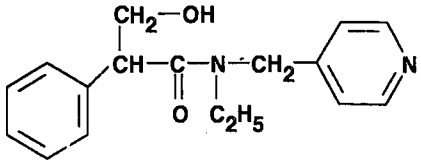
La concentraţii mari sau instilaţii frecvente, pot să apară efecte secundare sistemice.

CI majoră: a administrării topice la nivelul ochiului (dar şi sistemice) a PS-liticelor este boala glaucomatoasă în general şi glaucomul cu unghi închis în mod special.

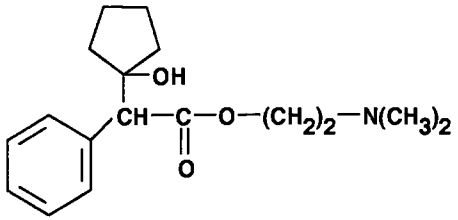
Amine terţiare



Homatropina



Tropicamida



Cyclopentolat

Fig. III.20. Structurile chimice ale unor anticolinergice midriatice

HOMATROPINA

Str. chim.: derivat cuaternar de amoniu; bromhidrat.

Fdin.: durata efectelor (midriază şi cicloplegie) mai scurtă comparativ cu atropina, fiind de 3-7 zile (efecte maxime după cca 45 minute).

Fgraf.: soluţie oftalmică 1%.

CICLOPENTOLAT

Str. chim.: amină terţiară.

Fdin.: durata efectelor este scurtă, fiind de cca 24 ore (midriaza 24 ore, cicloplegia 6-24 ore).

Fter.: indicat în operaţia de cataractă şi în scop diagnostic (examenul fundului de ochi şi diagnosticul viciilor de refracţie), având *avantajul* duratei scurte a efectelor.

Fgraf.: Soluţie oftalmică 0,5% si 1 %.

TROPICAMIDA

Str. chim.: amină terţiară.

Fdin.: durata efectelor foarte scurtă, comparativ cu celelalte PS-litice midriatice şi anume de cca 6 ore (efecte maxime după 30 min).

Fter.:
Avantaj: durata foarte scurtă; de elecţie în scop diagnostic şi în operaţia de cataractă.
Fgraf.: Soluţie oftalmică 0,5 % şi 1%.

6. NICOTINOMIMETICE (N-colinomimetice)

6.1. BAZE FARMACOLOGICE

6.1.1. Definiţie

Nicotinomimeticele (Nmim) sunt substanţe care reproduc efectele stimulării receptorilor colinergici nicotinici (N-colinergici), acţionând ca agonişti, la dozele terapeutice. La doze mari, produc efecte inhibitoare, de depolarizare prelungită a receptorilor nicotinici.

Locul acţiunii (funcţie de substanţă şi doze) poate fi extins la toate tipurile de sinapse colinergice nicotinice:
- interneuronale, ganglionare (N_I= N_N = nicotinici neuronali periferici);
- interneuronale centrale (N_I);
- neuroefectoare somatice (N_2).

La dozele terapeutice, efectul este predominant asupra ganglionilor vegetativi simpatici (*receptori N_I*) şi asupra glomusului carotidian (receptori N_I).

6.1.2. Clasificare

Funcţie de origine:
- naturale: nicotina, lobelina, sparteina;
- de sinteză: nicetamidă, pimeclon, doxapram. (A se vedea şi la Secţiunea I, Stimulante bulbare).

Nicotina (alcaloid din specia Nicotiana tabacum), agonistul electiv al receptorilor nicotinici, nu se foloseşte în terapeutică, deoarece are spectru larg de acţiune asupra tuturor tipurilor de receptori nicotinici N1-2, de la nivel central, ganglionar şi placa motorie, având şi potenţa foarte mare, înscriindu-se în categoria substanţelor *toxice. ATENŢIE!* Se absoarbe bine prin tractul respirator, mucoasa bucală, piele; difuzează prin placentă şi în laptele matern.

6.1.3. Farmacodinamie

Efectele nicotinice ganglionare sunt efecte bisens, manifestându-se bifazic, în funcţie de doze:
- La *doze mici şi moderate (utilizate în terapeutică), efect agonist stimulator* al receptorilor N_I ganglionari, cu depolarizarea membranei neuronului ganglionar şi facilitarea transmiterii influxului nervos pe fibrele postganglionare spre ţesuturile şi organele efectoare, cu apariţia efectelor asemănătoare stimulării fibrelor vegetative;
- *La doze mari (de supradozare), efect inhibitor*, paralizant ganglionar, datorat prelungirii depolarizării receptorilor, prin menţinerea legăturii substanţă - receptor; consecinţa este împiedicarea transmiterii unor noi impulsuri nervoase de la neuronul central preganglionar, tradusă în periferie, cu scăderea tonusului funcţional şi inhibiţia organelor efectoare.

Efectele Nmim., stimulatoare sau inhibitoare, se pot manifesta la toate nivelele, în funcţie de doze, astfel:
a) La doze mici:
- efecte vegetative stimulatoare (efecte de tip vegetativ PS-ton, antagonizate de atropină): bradicardie, hTA, bronhoconstricţie, stimulare intestinală, hipersecreţia glandelor exocrine;

b) La doze moderate (utilizate în terapeutică):
- efecte vegetative stimulatoare (efecte de tip vegetativ S-ton): tahicardie, HTA;
- efecte de *stimulare a receptorilor nicotinici din glomusul carotidian*, cu declanşarea stimulării pe cale reflexă (indirect) a centrului respirator bulbar şi în consecinţă cu stimularea respiraţiei şi polipnee;
- efecte centrale stimulatoare: direct la nivelul centrilor bulbari (respirator, vasomotor, vomei), hipotalamici (de integrare vegetativă), motori;
- efecte de stimulare a muşchilor scheletici.

c) La doze mari (supradozare):
- efecte de paralizie vegetativă: hTA, bronhoplegie, atonie şi paralizie intestinală (efecte de paralizie vegetativă S şi PS);
- efecte centrale de stimulare supramaximală: tremor şi convulsii tonico-clonice (antagonizate de nicotinolitice centrale, anticonvulsivante);

d) La doze foarte mari, efectul poate fi letal, prin:
- paralizia centrului respirator bulbar;
- paralizia muşchilor scheletici respiratori (paralizia plăcilor motorii).

6.1.4. Farmacotoxicologie

Efecte secundare, la supradozare, în funcţie de doze.
Tratamentul intoxicaţiei acute:
- cu nicotinolitice centrale şi anticonvulsivante, în faza de stimulare;
- susţinerea respiraţiei, mecanic, în faza de paralizie.

6.1.5. Farmacoterapie

Indicaţii:
- ca *analeptice respiratorii*, în stări de insuficienţă respiratorie acută.

6.2. ANALEPTICE RESPIRATORII

Actualmente cu utilizare limitată.

LOBELINA

Alcaloid din Lobelia inflata.
Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii:
- ca analeptic respirator (mecanism mixt: direct şi reflex), în insuficienţa respiratorie acută din: asfixia nou - născutului, supradozarea inhibitoarelor centrale (barbiturice, morfinomimetice);

- testul timpului de circulaţie braţ - glomus carotidian = 10-11 sec. la normali (administrare în vena cubitală).

PIMECLON

Fdin., Fter., Fgraf.:
Analeptic respirator, mai slab dar de durată mai mare faţă de lobelină.
Aceleaşi indicaţii.

SPARTEINA

(A se vedea şi la Secţiunea XII: Medicaţia uterină)
Alcaloid din Sarotamnus scoparium.
Fdin.:
Efecte:
- nicotinomimetice;
- *proprii, musculotrope: cardiace şi uterine.*

Acţiunea cardiacă:
- inotrop pozitivă;
- cronotrop, dromotrop şi batmotrop negativă (efect antiaritmic).

Acţiunea uterină: stimulatoare, ocitocică.
Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii:
- ca antiaritmic: profilactic, în intervenţiile chirurgicale pe cord sau la utilizarea anestezicelor generale ce pot genera aritmii (hidrocarburi halogenate, ciclopropan); în tahicardia sinusală de etiologie vegetativă;
- ca *ocitocic*, în obstetrică pentru stimularea travaliului la termen (creşte intensitatea şi frecvenţa contracţiilor uterine);
- ca analeptic respirator (mecanism mixt), mai puţin.

Posologie: inj., (s.c., i.m.): 40-140 mg/ o dată; se poate repeta după o oră, apoi o doză/zi.
Atenţie! DM/1 = 150 mg şi DM/24h = 600 mg.
Ftox. şi Fepid.:
- deprimarea miocardului excito-conductor (antagonizată de Ca^{2+});
- hipertonie uterină, travaliu prematur.

CI: Insuficienţă cardiacă, bloc AV; sarcină.

7. GANGLIOPLEGICE

7.1. BAZE FARMACOLOGICE

7.1.1. Definiţie

Ganglioplegicele (Gplegice) sunt substanţe ce acţionează ca antagonişti selectivi ai receptorilor colinergici N_1 (N_N = nicotinici neuronali periferici), din ganglionii vegetativi, povocând

blocajul şi paralizia temporară a ganglionilor vegetativi, cu întreruperea temporară a transmisiei impulsului nervos şi scăderea tonusului funcţional al organelor interne.

Sunt substanţe puternic active, utilizate limitat în terapeutică numai ca rezervă.

7.1.2. Clasificare

Funcţie de structură:
- derivaţi cuaternari de amoniu: hexametoniu, azametoniu, pentoliniu;
- amine: mecamilamina, pempidina;
- derivaţi de sulfoniu: trimetafan.

7.1.3. Farmacocinetică

Profilul farmacocinetic al derivaţilor cuaternari de amoniu:
- *absorbţie digestivă redusă (sub 50 %);*
- *doze per os mult mai mari ca injectabil (de 2 - 10 ori).*

7.1.4. Farmacodinamie

Relaţii str. chim.- acţiune ganglioplegică: distanţa optimă între cei doi atomi de azot este de *6 atomi de carbon* (hexametoniu), spre deosebire de curarizante la care distanţa optimă este de 10 atomi de carbon (decametoniu). Structura chimică a hexametoniului:
$(CH_3)_3N^+$-$(CH_2)_6$-$N^+(CH_3)_3$.

La dozele terapeutice, acţionează predominant la nivelul ganglionilor vegetativi, fără acţiuni centrale şi somatice.

Efectele sunt de anulare a controlului nervos vegetativ, cu inhibiţie la nivelul tuturor organelor interne:
- vasodilataţie arteriolară şi venoasă intensă, şi reducerea debitului cardiac, cu hTA intensă, de durată variabilă, funcţie de substanţă (efecte de blocare a ganglionilor S);
- scăderea tonusului şi peristaltismului tubului digestiv, precum şi secreţiei gastrice (efecte de blocare a ganglionilor PS);
- midriaza, paralizia acomodării, scăderea presiunii intraoculare (efecte de blocare a ganglionilor PS).

7.1.5. Farmacotoxicologie

Efecte secundare de supradozare:
- hTA izovolemică intensă, până la colaps (antagonizare cu vasoconstrictoare generale simpatomimetice, ca: NA, ADR, efedrina, etilefrina);
- atonie intestinală, până la ileus paralitic; atonie vezicală, până la retenţie urinară (antagonizare cu anticolinesterazice: neostigmina).

7.1.6. Farmacoterapie

Sunt puţin utilizate şi numai *ca medicaţie de rezervă, pentru cazuri refractare.*
Se utilizează în condiţii de spitalizare sub monitorizare atentă.

Indicaţii:
- *HTA, forme maligne şi urgenţe hipertensive*;
- pentru hTA controlată în chirurgie;
- edem pulmonar acut cu HTA sistemică sau pulmonară (i.v. lent; ameliorare în 2-10 min.);
- embolie pulmonară (combat spasmele vasculare şi reflexele pulmonare);
- spasme digestive rebele; ileus mecanic;
- colică nefretică (se pot elimina calculii ureterali).

7.1.7. Farmacoepidemiologie

CI: HTA complicată cu ateroscleroză cerebrală sau coronariană.
Antidotul în supradozare, după caz:
- S mim. vasoconstrictoare generale (NA, ADR);
- Anticolinesterazice (neostigmina).

7.2. GANGLIOPLEGICE ANTIHIPERTENSIVE

Reprezentanţi: hexametoniu, azametoniu, trimetafan

TRIMETAFAN

Ganglioplegic predominant la nivelul ganglionilor simpatici.
Fdin.:
- acţiune ganglioplegică simpatică intensă, cu reducerea rezistenţei vasculare sistemice totale şi hTA importantă, cu durată scurtă (10-15 min);
- acţiune vasodilatatoare musculotropă slabă;
- acţiune histamino-eliberatoare.

Fepid.:
CI: alergie, HTA cu ateroscleroză.
Precauţie:
- la bolnavii cu risc (bătrâni, copii, anemici, debili, boli neurodegenerative, diabet, boala Addison sau corticoterapie, insuficienţe hepatică, renală, cardiacă sau respiratorie);
- în anestezie generală şi rahianestezie.

Interacţiuni:
- asocierea cu alte antihipertensive induce o hTA periculoasă şi trebuie făcută cu mare prudenţă; se evită simpatoliticele periferice (alfa-adrenolitice, beta-adrenolitice, neuro-simpatolitice), deoarece blocajul ganglionar simpatic face inoperante reflexele compensatorii simpatice.

Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii: urgenţe hipertensive (de elecţie în anevrism disecant de aortă), edem pulmonar acut cu HTA, în chirurgie pentru hTA controlată.

Administrare în perfuzie i.v., soluţie 1 ‰ izotonă glucozată (0,5-6 mg/min), sub monitorizarea TA.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Alexander S. P. H., Mathie A., Peters J. A. – Receptor Nomenclature in Trends in Pharmacological Sciences (TIPS): Supplement 2001, Elsevier, 6-13, 15-19
2. Brown J. H., Taylor P. - Muscarinic receptor agonists and antagonists, chap. 7, in Goodman&Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Ed., Mc Graw-Hill, International Ed., 2001, 155-175
3. Cuparencu B., Timar M. – The Pharmacological Receptors, Second Ed., Gloria Publ. House, Cluj-Napoca, 1998, 217-233
4. Hoffman B. B., Taylor P.- Neurotransmission: The Autonomic and Somatic Motor Nervous Systems, Chap. 6, in Goodman&Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Ed., Mc Graw-Hill, International Ed., 2001, 115-155
5. Hoffman B. B. – Catecholamines, Sympathomimetic drugs and Adrenergic receptor antagonists, chap. 10, in Goodman&Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Ed., Mc Graw-Hill, International Ed., 2001, 215-269
6. Kenny B.A., Miller A.M., Williamson I.J., O'Connell J., Chalmers D.H., Naylor A.M. – Evaluation of the pharmacological selectivity profile of alpha-1 adrenoreceptor antagonists at prostatic alpha-1 adrenoceptors: binding, functional and in vivo studies. Br. J. Pharmacol., 1996, 118, 871-878.
7. Mutschler E., Derendorf H. – Function of the Autonomic Nervous System, in Drug Actions. Basic Principles and Therapeutic Aspects, Medpharm Sci. Publ., Stuttgart 1995, 112-116
8. Mutschler E., Derendorf H. – Drugs Affecting Ganglia, in Drug Actions. Basic Principles and Therapeutic Aspects, Medpharm Sci. Publ., Stuttgart 1995, 217
9. Mutschler E., Derendorf H. – Drugs Affecting the Sympathetic Nervous System, in Drug Actions. Basic Principles and Therapeutic Aspects, Medpharm Sci. Publ., Stuttgart 1995, 217-249
10. Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M. – Colinergic transmission, in Pharmacology, Fourth Ed., Churchill Livingstone, London, 1999, 110-139
11. Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M. – Noradrenergic transmission, in Pharmacology, Fourth Ed., Churchill Livingstone, London, 139-164
12. Taylor P. - Anticolinesterase agents, chap. 8, in Goodman&Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Ed., Mc Graw-Hill, International Ed., 2001, 175-193
13. Tudosie M., Voicu V., Macovei R., Ionică M. – Anticolinesterazice (III). Intoxicaţia acută cu anticolinesterazice, manifestări clinice, diagnostic, tratament, Terapeutică, Farmacologie şi Toxicologie clinică, 2003, 4, 7-32.

IV. FARMACOLOGIA APARATULUI RESPIRATOR

Secţiunea

1. ANTIASTMATICE

1.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE ŞI FARMACOLOGICE

1.1.1. Baze fiziopatologice

1.1.1.1. Astmul bronşic. Elemente definitorii.

Este o boală inflamatorie a căilor respiratorii, cu caracter cronic, care se manifestă clinic, periodic, în crize de dispnee expiratorie, cu senzaţie de sufocare.

Componentele majore fiziopatogenice ale crizei de astm bronşic:

- bronhospasm;
- hipersecreţie bronşică vâscoasă, aderentă, obstructivă;
- inflamaţie şi edem al mucoasei.

Aceste trei componente concură la obstrucţia paroxistică a căilor respiratorii, ce declanşează criza de astm. Manifestările clinice ale obstrucţiei cronice sau de criză sunt: tusea, wheezing (şuierătură), bradipnee, torace blocat în inspiraţie.

Mecanismul patogenic primar în astmul bronşic este reprezentat de: hiperreactivitatea căilor respiratorii şi musculaturii netede bronşice, cu reacţie bronhospastică puternică, la stimuli obişnuiţi (alergeni, infecţioşi, iritanţi, fum, frig, efort etc.).

Frecvenţa bolii este semnificativă (5% din populaţia globului).

1.1.1.2. Tipuri de astm bronşic, din punct de vedere etiopatogenic

Sunt:

- astm extrinsec, alergic (crize declanşate de reacţii alergice în majoritatea cazurilor de tip I anafilactic imediat, cu eliberare de histamină şi alte autacoide);
- astm intrinsec (de tip: infecţios, iritativ, de efort, etc.);
- astm mixt, intricat extrinsec şi intrinsec (alergic şi infecţios, iritativ);
- sindrom astmatic medicamentos (ex. la AINS, prin blocarea biosintezei de PGE_2 bronhodilatatoare).

Astmul extrinsec alergic poate fi:

- *atopic* (cu antecedente alergice personale sau/şi heredocolaterale), cu Ig E crescute şi reacţii alergice de tip I anafilactic imediat cu eliberare de histamină şi alţi mediatori (serotonină, leucotriene, prostaglandine) din mastocite şi bazofile;
- *neatopic* cu Ig anormale, ce formează complexe Ag – Ac precipitante pe membrana celulelor ţintă bronşice, cu eliberare de mediatori chimici bronhoconstrictori; se caracterizează printr-un fond bronhospastic permanent, pe care evoluează crize astmatice paroxistice; este declanşat în majoritatea cazurilor de alergeni profesionali *(astm alergic profesional)* şi cedează la ieşirea din mediul profesional (concedii, schimbarea locului de muncă).

➢ **Astmul extrinsec alergic atopic:**
- reprezintă 40 % din cazuri;
- mai frecvent la copii şi tineri (sub 45 de ani);
- Ig E crescute în sânge; eozinofilie (peste 600/mm^3);
- antecedente de atopie (eczemă, rinită alergică, etc.);
- alergeni posibili: praf, polen, păr de animale, pene, microorganisme şi acarieni (Dermatophagoides pteronissinus, Aspergillus fumigatus);
- răspuns bun la bronhodilatatoare şi la hiposensibilizare specifică;
- prognostic bun.

➢ **Astmul intrinsec:**
- mai frecvent peste 40 de ani;
- adesea de cauză infecţioasă, la care se adaugă factori favorizanţi (stres, efort, frig, etc); spută cu neutrofile şi agenţi bacterieni;
- tendinţă la agravare progresivă; evoluţie spre emfizem pulmonar şi cord pulmonar cronic;
- răspuns mai bun la corticosteroizi.

➢ **Astmul intolerant la acid acetilsalicilic (sau alte AINS):**
- este o formă de astm alergic neatopic;
- criza este declanşată cu o latenţă de aprox. 30 minute după administrarea medicamentului;
- manifestări clinice alergice însoţitoare ale crizei de astm: rinoree, edem labial, eritem la nivelul capului.

1.1.1.3. Forme de astm bronşic, în funcţie de severitate

Clasificarea astmului bronşic în funcţie de severitate are utilitate pentru terapia în trepte a astmului bronşic (Ghidurile de diagnostic şi tratament al astmului, Bethesda, 1997).

Diagnosticul de severitate are în vedere simptomele şi semnele clinice, precum şi funcţia pulmonară investigată paraclinic. Funcţia pulmonară (explorată spirometric şi gazometric) este evaluată pe baza următorilor parametrii ventilatorii şi gazometrici:
- PEF (peak expiratory flow) = DEV (debit expirator de vârf); normal > 450 l/min;
- VEMS (volum expirator maxim pe secundă).

1.1.1.3.1. Formele de astm cronic, în funcţie de severitate (Ghidurile Bethesda, 1997):

- astm intermitent;
- astm persistent uşor;
- astm persistent moderat;
- astm persistent sever.

➢ ***Astmul intermitent:***
- crize scurte (câteva ore), < 2/săptămână;
- crize nocturne < 2/lună;
- între crize: asimptomatic şi VEMS normal;
- VEMS sau PEF > 80% (din valoarea predictibilă);
- variabilitate circadiană a PEF < 20% (normal < 10%).

➢ ***Astmul persistent uşor:***
- crize > 2/săptămână (nu zilnice);

- crizele pot afecta activitatea;
- crize nocturne > 2/lună;
- VEMS sau PEF > 80%;
- variabilitate circadiană a PEF este de 20 – 30% .

➢ ***Astmul persistent moderat:***
-crize de durată (câteva zile) > 2/săptămână;
- crizele afectează activitatea;
- crize nocturne > 1/săptămână;
- simptomatic (simptome zilnice);
- VEMS sau PEF 60 – 80%;
- variabilitatea PEF >30%;
- necesită zilnic beta-2 adrenergice, cu durată scurtă.

➢ ***Astmul persistent sever:***
- crize inclusiv nocturne, frecvente;
- activitate fizică limitată;
- simptomatic (simptome permanente);
- VEMS sau PEF <60%;
- variabilitatea PEF >30%.

1.1.1.3.2. Formele crizelor de astm bronşic, în funcţie de severitate (Ghidurile Bethesda, 1997):

- crize uşoare;
- crize moderate;
- crize severe;
- iminenţă de insuficienţă respiratorie.

Criza uşoară:
- dispnee, apnee la efort;
- zgomote respiratorii: wheezing (şuierat) moderat în expiraţie (în jumătatea terminală);
- frecvenţa respiratorie crescută;
- stare psihică: posibilă agitaţie;
- PEF >80%.

Criza moderată:
- dispnee, apnee în timpul vorbirii;
- zgomote respiratorii: raluri în expiraţie;
- frecvenţa respiratorie crescută;
- utilizarea muşchilor accesorii (supraclaviculari şi suprasternali) în inspiraţie;
- stare mentală: agitaţie;
- PEF 50 – 80%.

Criza severă:
- dispnee (bradipnee), apnee în repaus;
- zgomote respiratorii: raluri în respiraţie (inspiraţie şi expiraţie);
- utilizarea frecventă a muşchilor accesorii (supraclaviculari şi suprasternali) în inspiraţie;
- vorbire sacadată (nivelul: cuvinte);
- stare mentală: agitaţie;
- PEF <50%.

➢ ***Iminența de insuficiență respiratorie:***
- dispnee (bradipnee), apnee în repaus;
- dispariția ralurilor, tăcere respiratorie;
- frecvența respiratorie >30/minut
- utilizarea mușchilor accesorii în inspirație și mișcări toracoabdominale paradoxale;
- dificultate majoră în vorbire: mut;
- stare mentală: confuzie, obnubilare, comă.

➢ ***Starea de rău astmatic*** (**Status asthmaticus**) este o criză severă de dispnee, cu durată prelungită (minim 24 h), refractară la bronhodilatatoare, cu cianoză și evoluție spre comă hipercapnică (prin exces de CO_2 în sânge). Reprezintă o urgență medicală.

1.1.1.4. Mecanisme și mediatori implicați în fiziopatogenia astmului bronșic

Elementele structurale ale arborelui traheobronșic implicate în astmul bronșic:
- mușchii netezi bronșici;
- glandele bronșice;
- mucoasa bronșică.

Reglarea funcțională:
- control vegetativ;
- control umoral.

a) *Controlul vegetativ:*
- PS → bronhoconstricție și hipersecreția glandelor bronșice (activarea receptorilor colinergici muscarinici M_3, cu creșterea concentrației de Ca^{2+} intracitoplasmatic, disponibil pentru mecanismul contractil muscular și hipersecretor); reflexul vagal pornește de la terminațiile nervoase aferente din mucoasa traheobronșică;
- S → bronhodilatație (β_2), hiposecreție bronșică (α_1), creșterea rezistenței capilare (α_1) și scăderea permeabilității capilare (activarea de către ADR circulantă a receptorilor adrenergici beta-2, aflați preponderent în plămâni; creșterea concentrației de AMPc și scăderea Ca^{2+});

Mențiuni: Mușchii netezi bronșici sunt lipsiți de inervație simpatică; în plămâni, proporția de receptori adrenergici beta-2 / beta-1 = 71 / 29 (Engel 1982, cit. Dobrescu D. 1989); receptorii adrenergici pulmonari sunt activați de către adrenalina circulantă. La nou-născuți, sugari și copii mici, receptorii beta–2 se află în cantitate mai mică, astfel că efectele bronhodilatatoare ale beta–2 adrenomimeticelor sunt mai reduse.

b) *Controlul umoral*, prin autacoide, eicosanoide și mediatori diverși:
- histamina (eliberată din granulele mastocitelor pulmonare, în reacțiile imunoalergice de tip I, anafilactic) → bronhoconstricție, hipersecreție de mucus, creșterea permeabilității capilare și edem al mucoasei (H_1);
- TXA_2 (tromboxanul A_2) → bronhoconstricție intensă (de 500 ori mai intens decât histamina);
- $PGF_{2\alpha}$ (prostaglandina F_2 alfa) → bronhoconstricție, vasoconstricție;
- PGE_2 (prostaglandina E_2) → bronhodilatație, vasodilatație, creșterea permeabilității vasculare;

- SRS-A (slow-reacting substance of anaphylaxis = substanța lent reactivă a anafilaxiei; biosintetizată în leucocite) = LTC_4 + LTD_4 + LTE_4 → bronhoconstricție,, hipersecreție de mucus, creșterea permeabilității capilare, reacții anafilactice;
- ECF-A (factor chemotactic eozinofilic al anafilaxiei);
- PAF (factor de agregare plachetară; derivat din fosfolipide prin acțiunea fosfolipazei A2, produs de macrofage și plachete); este mediator al inflamației și astmului → bronhoconstricție intensă, vasodilatație pulmonară, creșterea permeabilității vasculare;
- substanța P (eliberată din terminațiile senzitive vagale) → bronhoconstricție și congestie locală;
- VIP (peptid intestinal vasoactiv) → bronhodilatație.

Dezechilibrele semnalate în astmul bronșic:
- deficit de receptori beta-2 adrenergici;
- deficit de eliberare a ADR, ca răspuns la hipoxie, în condiții de efort și în criza astmatică;
- predominența controlului PS;
- dezechilibru al mesagerilor secunzi nucleotizi ciclici AMPc / GMPc, în favoarea GMPc;
- sensibilitatea bronhiilor la acetilcolină și histamină, crescută (de cca 10 ori);
- dezechilibru între PGE_2 (bronhodilatatoare) și $PGF_{2\alpha}$ (bronhoconstrictoare).

1.1.2. Baze farmacologice

1.1.2.1. Definiție

Antiastmaticele sunt medicamente care reduc intensitatea și frecvența crizelor de astm bronșic.

1.1.2.2. Clasificare

Clasificare, funcție de mecanismele fiziopatogenice ameliorate:

a) BRONHODILATATOARE
- Adrenomimetice (adrenalina, efedrina, izoprenalina, izoetarina, orciprenalina, terbutalina, fenoterol, salbutamol, pirbuterol, reproterol, carbuterol, bambuterol, salmeterol, clenbuterol, formoterol);
- Parasimpatolitice (atropina, ipratropium, oxitropium, tiotropium);
- Musculotrope (teofilina, aminofilina);
- Antileucotriene (montelukast, zafirlukast, pranlukast, zileuton).

b) INHIBITOARE ALE DEGRANULARII MASTOCITELOR
(acid cromoglicic, nedocromil, ketotifen);

c) ANTIINFLAMATOARE
- Corticosteroizi (beclometazon dipropionat, budesonidum, flunisolidum, fluticason, mometason, triamcinolon, hidrocortizon hemisuccinat, prednison, prednisolon, metilprednisolon).
- Antiinflamatoare nesteroidiene: fenspirid.

1.1.2.3. Farmacoterapie

Măsuri nefarmacologice, obligatorii în astmul bronșic cronic, constau în îndepărtarea stimulilor declanșatori:
- specifici: alergeni (inclusiv medicamentele haptene);

- nespecifici: fumat, praf, gaze, vapori, frig, efort, stres.

Farmacoterapia are ca scop reducerea crizelor de astm bronşic şi se constituie ca:
- farmacoterapie de fond (între crize), cu rol profilactic, de control pe termen lung al crizelor;
- farmacoterapia crizei, simptomatică, cu rol de ameliorare rapidă a simptomatologiei crizei şi prevenire a complicaţiilor.

Tratamentul de fond al astmului bronşic cronic urmăreşte:
- profilaxia de durată;
- profilaxia imediată, atunci când se poate anticipa posibilitatea unei crize (înainte de efort, stres, expunere la alergen etc.).

Tratamentul de fond (medicaţia zilnică) vizează reducerea frecvenţei şi intensităţii crizelor, precum şi a dozelor de bronhodilatator, în criză.

Schemele farmacoterapeutice în trepte ale astmului bronşic se adresează formelor clinice ale astmului bronşic cronic şi crizelor, clasificate după gravitate (conform Ghidurilor de diagnostic şi tratament al astmului bronşic, Bethesda, Md.: Pub. No 97 – 4051 şi 97 – 4053, 1997).

1.1.2.3.1. Farmacoterapia în trepte a astmului bronşic cronic

Treapta 1[a]: Astm bronşic intermitent uşor
- Tratament de fond (zilnic): Nu este necesar.
- Tratament simptomatic (la nevoie)

- bronhodilatator cu durată scurtă: beta–2 adrenergic inhalator.

Treapta a 2[a]: Astm bronşic persistent uşor
- Tratament de fond (zilnic)
  - *De elecţie*
    - antiinflamator corticosteroid inhalator (doze mici: 0,2–0,5 mg);
    - cromonă inhibitoare a degranulării;
  - *De alternativă*
    - teofilină retard sau antileucotriene
- Tratament simptomatic (la nevoie)
  - bronhodilatator cu durată scurtă: beta–2 adrenergic inhalator.

Treapta a 3[a]: Astm bronşic persistent moderat
- Tratament de fond (zilnic)
  - *De elecţie*
    - antiinflamator corticosteroid inhalator (doze moderate: 0,8–1 mg);
  - *De alternativă*
    - antiinflamator corticosteroid inhalator (doze mici – moderate) + bronhodilatator cu durată lungă (beta–2 adrenomimetic inhalator sau teofilină retard sau beta–2 adrenomimetic p.o.).
- Tratament simptomatic (la nevoie)
  - bronhodilatator cu durată scurtă: beta–2 adrenergic inhalator.

Treapta a 4[a]: Astm bronşic persistent sever
- Tratament de fond (zilnic)
  - *De elecţie*
    - antiinflamator corticosteroid inhalator (doze mari: 1,6–2 mg) + bronhodilatator cu durată lungă (beta–2 adrenergic inhalator sau teofilină retard sau beta–2 adrenergic p.o.).

  - *De alternativă*
    - antiinflamator corticosteroid p.o. (max. 60 mg/zi; la copii sub 5 ani: 0,25–2 mg/ kg/ zi).
- Tratament simptomatic (la nevoie)
  - bronhodilatator cu durată scurtă: beta–2 adrenergic inhalator.

1.1.2.3.2. Farmacoterapia crizei de astm bronşic, în funcţie de gravitate

Obiectivele majore ale terapiei crizelor:
- corectarea hipoxiei, prin oxigenoterapie;
- ameliorarea obstrucţiei căilor aeriene, prin farmacoterapie (bronhodilatatoare sau/şi antiinflamatoare).

Farmacoterapia crizei:
- *De elecţie*

- Bronhodilatatoare beta–2 adrenergice inhalatoare, cu durată scurtă de acţiune (2 pufuri, repetate la 15 minute şi apoi la 4 ore, timp de 24 – 48 ore, până la stabilizare);
- Antiinflamatoare corticosteroizi sistemici (i.v.) până la încetarea crizelor:
  - hidrocortizon hemisuccinat i.v. (50 – 100 mg, maxim 500 mg), repetat la 4 – 6 ore sau în perfuzie;
  - metilprednisolon succinat de sodiu 0,5 – 1 mg/kg la 6 ore.

Corticoterapia i.v. se asociază din prima zi cu corticoterapie p.o.: prednison, prednisolon sau metilprednisolon (40 – 60 mg/zi în 1-2 prize); corticoterapia p.o. se menţine după încetarea corticoterapiei i.v., în aceeaşi doză timp de 3 zile şi apoi este redusă treptat.
- *De alternativă*
  - Bronhodilatatoare anticolinergice: ipratropiu inhalator (2 – 4 doze la 4 – 6 ore)
  - Bronhodilatatoare musculotrope: aminofilină p.o. (400 mg o dată) sau i.v. lent (240 mg lent în aprox. 15 minute; maxim 1000 mg/zi).

Alegerea farmacoterapiei se face în funcţie de severitatea crizei.

Farmacoterapia crizei uşoare:
- beta–2 adrenergic inhalator cu durată scurtă.

Farmacoterapia crizei moderate:
- beta–2 adrenergic inhalator cu durată scurtă (doze mari)
- corticosteroizi sistemici (i.v.)

Farmacoterapia crizei severe şi stării de rău astmatic:
- corticosteroizi sistemici (i.v.)

Atenţie! Corticosteroizii inhalatori sunt inactivi în criza de astm bronşic.

Tratamentul asociat farmacoterapiei antiastmatice, în criza severă şi starea de rău astmatic:
- oxigenoterapie intermitentă (corectarea hipoxiei);
- carbonat acid de sodiu (4,2%) sau THAM (corectarea acidozei metabolice datorate hipercapniei);
- hidratare, cu glucoză 5% şi ser fiziologic asociate în volume 2:1 (pentru fluidificarea secreţiei hipervâscoase şi uşurarea eliminării);
- antibiotice: ampicilină + gentamicină, co-trimoxazol, doxiciclină (pentru tratamentul etiotrop al infecţiei, în caz de spută purulentă);
- intubare şi ventilaţie mecanică asistată.

Oxigenoterapia se face pe sondă endonazală, cu oxigen umidificat, 6 l/minut, intermitent, cu întrerupere de 15 – 30 minute, până la SaO_2 (saturația în oxigen a sângelui arterial) peste 90% și PaO_2 (presiunea parțială a oxigenului în sângele arterial) peste 80 mmHg.

Monitorizare: parametrii respiratori.

1.1.2.3.3. Imunoterapia: Hiposensibilizarea

Metode:

- *Hiposensibilizarea specifică*: cu produse ce conțin alergenul specific (evidențiat prin teste cutanate și de provocare bronșică); de ex. cu extracte de polen, de Dermatophagoides pteronissinus, etc.
- *Hiposensibilizarea nespecifică*: cu histaglobină (histamină legată de γ-globuline), ce stimulează producerea de globuline fixatoare de histamină).
- *Vaccinoterapie*:
  - autovaccin (preparat din flora secreției bronșice);
  - vaccin polimicrobian.

Hiposensibilizarea specifică este condiționată de identificarea alergenului declanșator specific.

Indicații:

- astm extrinsec atopic, cu alergenul declanșator specific identificat, la tineri încă neexpuși corticoterapiei pe termen lung;
- astm extrinsec atopic, declanșat de alergeni specifici și refractar la farmacoterapia antiastmatică bronhodilatatoare sau antiinflamatoare.

CI: - astm cu plurisensibilizare;
- astm neatopic;
- astm infecțios;
- astm persistent sever.

Atenție! Imunoterapia prezintă riscul declanșării bronhoconstricției la astmatici. Precauție: administrările se fac în cabinet medical dotat pentru terapia de urgență, în cazul declanșării unei crize astmatice.

Farmacografie în hiposensibilizarea specifică, s.c.:

- doze mici de alergen specific, crescute progresiv (lent, zilnic, în timp de 3 – 4 luni sau rapid, de mai multe ori pe zi, în timp de 3 – 4 zile), până la o doză–limită;
- doza–limită repetată anual, câțiva ani, până la stabilizare.

1.1.2.4. Farmacografie

Căile de administrare utilizate în astmul bronșic:

- inhalatorie, în profilaxia și terapia crizei;
- sublingual, în profilaxia imediată și terapia crizei;
- per os, în profilaxia de durată;
- injectabil (s.c., i.v., i.m.) în terapia crizei;

1.1.2.4.1. Calea inhalatorie

Este o cale de administrare curentă, atât în profilaxia (de durată sau imediată) cât și în terapia crizei.

Avantajele căii inhalatorii:

- dozele pe cale inhalatorie reprezintă cca 10 – 20% din cele sistemice, fiind mai bine tolerate;
- conferă bronhoselectivitate, cu eficacitate pronunțată;
- efectele sistemice sunt reduse, comparativ cu celelalte căi (p.o., injectabil).

Farmacocinetica aerosolilor:

- în procent scăzut (cca 12%) pătrund în căile respiratorii profunde (în cazul unui mod optim de administrare);
- în procent mare (cca 80%) sunt înghițiți și continuă fazele biofarmaceutică și farmacocinetică specifice căii per os;
- concentrațiile plasmatice de substanță activă (realizate în urma absorbției atât pe cale respiratorie cât și digestivă) sunt mici (de cca 10 – 15 ori mai mici față de calea per os); în consecință, efectele secundare sistemice sunt reduse;
- epurarea substanței active are loc prin biotransformare hepatică sau/și eliminare renală.

Formele de administrare inhalatorie sunt: aerosoli sau pulbere.

Aerosolii au biodisponibilitate mai mare decât pulberea.

Pulberea are dezavantajul că poate provoca tuse, în unele cazuri.

Sistemele dozatoare asigură un dozaj exact la o administrare (un "puf").

Sisteme dozatoare:

- flacoane presurizate dozatoare (sistem MDI – "metered dose inhaler"), cu dispozitiv cu valvă sau cu dispozitiv de expansiune a aerosolilor ("spacer"), pentru aerosoli micronizați (Φ optim = 2 – 8 μm);
- dispozitive cu pulbere fină eliberată din capsule;
- aparate de nebulizare (aerosolizare) umedă, ultrasonice sau pneumatice, ce conțin substanța activă în soluție sau suspensie, din care se prepară extemporaneu aerosolii; actualmente sunt înlocuite de sistemul MDI cu "spacer".

Utilizarea flacoanelor presurizate dozatoare cu valvă necesită sincronizarea între inspirația profundă și emiterea unui "puf".

Dispozitivele cu pulbere și cele cu nebulizare umedă sunt recomandate la pacienții care sunt inapți să execute corect modul de administrare a pufurilor din dozatoarele presurizate (copii mici, vârstnici).

Modul de administrare corectă a aerosolilor (pentru ușurarea tranzitului aerosolilor în căile respiratorii profunde: bronșiole terminale și respiratorii): se expiră complet; se inspiră lent; la mijlocul inspirației se descarcă un "puf" de aerosoli și se continuă inspirația; la sfârșitul inspirului se oprește respirația 5 – 10 sec.; apoi se expiră lent, pe nas.

1.1.2.4.2. Căile sistemice

Calea per os este utilă în profilaxia de lungă durată (tratament de fond) a astmului bronșic cronic. Este de elecție în cazurile în care calea inhalatorie nu este abordabilă (copii sub 2 – 3 ani; obstrucții masive).

Comprimatele retard sunt indicate pentru profilaxia crizelor nocturne.

Dezavantajele căii p.o.: efect mai slab, cu latență mai lungă; efectul maxim la cca 1 – 2 ore; efecte secundare mai frecvente.

***Calea injectabilă* (s.c. sau i.v.)** este utilă în crize severe.

Dezavantajele căii injectabile: efecte secundare frecvente, unele severe.

1.1.2.5. Farmacoepidemiologie

Sunt contraindicate la astmatici, medicamente:
- cu potențial alergizant (peniciline, cefalosporine, sulfamide, pirazolone ca metamizolul, acid acetilsalicilic);
- ce potențează insuficiența respiratorie (morfinomimetice, barbiturice);
- ce favorizează bronhospasmul (beta-adrenolitice neselective ca propranololul, parasimpatomimetice ca pilocarpina și neostigmina, AINS inhibitoare COX neselective ca AAS).

Atenție! Mucoliticele (acetilcisteina) pot provoca bronhospasm și pot obstrua căile respiratorii, la astmatici.

1.2. BRONHODILATATOARE ADRENOMIMETICE

Structura chimică: derivați de beta-feniletilamine

1.2.1. Clasificare

1.2.1.1 Clasificare, funcție de vechime și selectivitate:

- Generația I-a: Adrenomimetice alfa și beta (adrenalina, efedrina);
- Generația a II-a: Adrenomimetice beta-1 și beta-2 (izoprenalina, izoetarina, orciprenalina);
- Generația a III-a: Adrenomimetice selective beta-2 (terbutalina, fenoterol, salbutamol, bambuterol, clenbuterol, formoterol, carbuterol, pirbuterol, reproterol, salmeterol).

Atenție! Selectivitatea se reduce la doze mari.
- **Generația I-a** poate produce ca RA de tip alfa-1, HTA; este depășită;
- **Generația a II-a** are RA de tip beta-1, stimulatoare cardiace și centrale; utilizarea este nejustificată;
- **Generația a III-a** are exclusiv RA de tip beta–2;; reprezintă medicație modernă a astmului bronșic.

1.2.1.2. Clasificare, funcție de grupările de pe benzen, poziția lor și lipofilie:

- Derivați fenilici (fără -OH fenolici): efedrina;
- Catecolamine (ortodifenoli): adrenalina, izoprenalina, izoetarina;
- Rezorcinolamine (metadifenoli): orciprenalină, terbutalină, fenoterol, reproterol;
- Saligenine (-OH și -CH2-OH, în orto): salbutamol, carbuterol, pirbuterol, salmeterol;
- Derivați ortodiclorfenilici: clenbuterol.

Structuri lipofile: derivați fenilici și diclorfenilici.
Structuri hidrofile: catecolamine, rezorcinolamine și saligenine.

1.2.1.3. Clasificare, funcție de durata efectului aerosolilor, debutul și indicația terapeutică

a) **Durată scurtă** (1 – 3 h), debut rapid (1 – 3 min.) și indicație exclusiv în terapia crizei: ADR (1 – 3 h), izoprenalina (1/2 – 2 h), izoetarina (1 – 3 h);

b) **Durată medie** (3 – 8 h), debut rapid (1 – 5 min.) și indicație de elecție în terapia crizei și în profilaxia imediată:
   - durată sub medie (3 – 5 h): orciprenalina (3 – 4 h), salbutamol = albuterol (3 – 5 h);
   - durată medie (3 – 6 h): terbutalina (4 – 6 h), clenbuterol (3 – 6 h), reproterol (3 – 6 h), pirbuterol (4 – 6 h);
   - durată peste medie (4 – 8 h): fenoterol (5 – 8 h), bitolterol (6 – 8 h);
c) **Durată lungă** (≥ 12 h), debut tardiv (10 – 20 min.) și indicație exclusiv în profilaxia de lungă durată a crizei: salmeterol (cca 12 h), formoterol (cca 12 h), bambuterol (peste 12 h).

1.2.2. Farmacocinetică

Relații farmacocinetică – farmacografie, în subgrupele chimice:
- *Catecolaminele (ortodifenoli)* au biodisponibilitate insuficientă p.o., fiind inactive p.o. datorită profilului farmacocinetic caracteristic:
  - coeficientul de absorbție (f) nesemnificativ (consecință a caracterului înalt hidrofil și polar);
  - efectul intens al primului pasaj intestinal (sulfatare) și hepatic (biotransformare pe două căi enzimatice: COMT și MAO).

Catecolaminele sunt administrate pe cale inhalatorie (ADR, izoetarina, izoprenalina) și alte căi: s.l. (izoprenalina) și s.c. (ADR). Durata efectului este scurtă datorită biotransformării rapide, catalizată de COMT (catecolortometiltransferază → metilarea unui hidroxil fenolic în poziția orto) și anume: inhalator (1–3 h), sublingual (1–2 h) și s.c. (cca 1 h).

Izoetarina nu este biotransformată și de MAO, datorită grupării etil grefată în poziția alfa (lângă amină) și care împiedică intervenția enzimei.
- *Rezorcinolaminele (metadifenoli),* comparativ cu catecolaminele (ortodifenoli), au biodisponibilitate bună p.o., putând fi administrate p.o. Explicația constă în biotransformarea hepatică numai pe o cale enzimatică (MAO). Biotransformarea pe calea COMT este inoperantă datorită situării celor două grupări hidroxil fenolice în poziția meta (3 și 5).

Durata efectului rezorcinolaminelor este în general medie (în administrare inhalatorie: 3-8 h).
- *Saligeninele* (-OH și $-CH_2-OH$ în orto), ca și rezorcinolaminele, nu pot fi biotransformate de COMT. În consecință, pot fi administrate p.o., iar durata efectului este în general medie.

Durata este lungă la salmeterol (în aerosoli: 12 h), probabil datorită lipofiliei ridicate (de 10.000 ori mai înaltă față de salbutamol), care face posibilă persistența în membrana celulară în vecinătatea receptorului membranar. Durata lungă de acțiune a salmeterolului îi conferă un loc important în profilaxia de lungă durată a astmului bronșic.
- *Feniletilaminele* au ca reprezentant efedrina. Efedrina are o biodisponibilitate înaltă p.o., fiind administrată în mod obișnuit pe această cale (pentru profilaxia de lungă durată a crizei), deoarece:
  - coeficientul de absorbție (f) este mare (absența hidroxililor fenolici conferă o lipofilie crescută);
  - efectul primului pasaj hepatic este redus (efedrina, neavând hidroxilii fenolici, nu oferă substrat pentru COMT și prin gruparea metil grefată pe catena laterală în poziția alfa față de amină, împiedică activitatea enzimatică a MAO).

Biotransformarea redusă face ca durata efectului să fie medie (p.o. 3 – 5 h, iar i.m. cca 2 h).

Difuzează ușor prin bariera hematoencefalică (fiind lipofilă) și are efect stimulant SNC, pronunțat. De aceea nu este recomandată în criza de astm.

1.2.3 Mecanism de acţiune

Constă în:
- stimularea receptorilor beta-2, cu creşterea concentraţiei de AMPc în bronhiole şi bronhodilataţie (adrenomimeticele din toate generaţiile);
- stimularea receptorilor beta – 2, cu creşterea concentraţiei de AMP_C în mastocite şi inhibarea eliberării de histamină;
- stimularea receptorilor alfa-1, cu creşterea concentraţiei de Ca^{2+} intracitoplasmatic şi vasoconstricţie, urmată de decongestionarea mucoasei traheo-bronşice (adrenomimeticele din generaţia I-a).

1.2.4. Farmacodinamie

Acţiuni farmacodinamice, utile în astmul bronşic:
- bronhodilataţie predominantă pe bronhiile mici (beta-2);
- ameliorarea clearance-ului mucociliar;
- inhibarea degranulării mastocitelor pulmonare (provocată de reacţia antigen - anticorp), cu împiedicarea eliberării de mediatori proinflamatori (beta-2).
- hiposecreţie bronşică (alfa – 1);
- reducerea edemului mucoasei, prin vasoconstricţie şi creşterea rezistenţei capilare (alfa – 1).

Adrenomimeticele neselective alfa şi beta (ADR) sunt mai eficace la sugar şi copilul mic, deoarece:
- receptorii beta – 2 sunt slab reprezentaţi, comparativ cu adultul;
- obstrucţia este provocată predominant prin hipersecreţie şi edem (mai puţin prin bronhospasm).

1.2.5. Farmacotoxicologie şi Farmacoepidemiologie

RA:
- Tahifilaxie, cu scăderea nr. de receptori beta-2 şi a duratei efectului (reglare "down"); este anulată de tratamentul cu corticosteroizi;
- Efecte paradoxale (cu bronhoconstricţie intensă şi stare de rău astmatic), la abuz de aerosoli;.
- Efecte secundare de tip alfa-1 (vasoconstricţie, HTA) şi beta-1 (stimulare cardiacă cu tahicardie, palpitaţii, criză de angină pectorală, hiperexcitabilitate şi stimulare centrală cu agitaţie, tremor, insomnie), în cazul adrenomimeticelor neselective (generaţia I-a şi a II-a).
- Efecte secundare de tip beta – 2:
  - vasodilataţie cu cefalee; la nivelul mucoasei bronşice pot favoriza edemul mucoasei, reducând efectul antiastmatic; provoacă hTA la supradozare;
  - glicogenoliză în muşchii striaţi cu hiperglicemie şi hiperlactacidemie; antagonism cu hipoglicemiantele, în cazul adrenomimeticelor selective (generaţia a III – a).

Efectele secundare sistemice sunt mai frecvente după administrare sistemică (p.o. şi inj.). Ele pot să apară şi la administrarea abuzivă locală pe cale inhalatorie (tahicardie, palpitaţii, tremorul membrelor).

Supradozarea poate antrena efecte secundare sistemice mai intense: tahicardie, modificări tensionale (HTA sau hTA); tremor, agitaţie, transpiraţie.

R.A. locale: posibile dezechilibre ventilaţie – perfuzie cu scăderea oxigenării sângelui arterial.

C.I.: criză severă de astm şi stare de rău astmatic.

Precauţii: cardiopatie ischemică, hipertiroidism (adrenomimeticele neselective beta-2), diabet, sarcină (adrenomimeticele selective beta – 2).

1.2.6. Farmacoterapie şi Farmacografie

Indicaţiile beta – adrenomimeticelor:
- În profilaxia imediată şi terapia crizelor uşoare şi moderate de astm bronşic, de elecţie sunt beta–2 adrenomimeticele cu durată scurtă şi medie, administrate pe cale inhalatorie.
- În tratamentul de fond (profilaxia de lungă durată) al astmului persistent moderat şi sever, un beta–2 adrenomimetic cu durată lungă (salmeterol, formoterol, bambuterol) pe cale inhalatorie, în asociere cu un corticosteroid inhalator, poate reduce doza necesară de corticosteroid.

Beta–adrenomimeticele bronhodilatatoare, singure, sunt ineficace în astmul sever, în care edemul mucoasei reprezintă elementul principal de obstrucţie bronşică.

Farmacografie pe căi sistemice:

Calea per os este de alternativă în tratamentul de fond, pentru cazurile în care calea inhalatorie nu este abordabilă (copii sub 2 – 3 ani, obstrucţii avansate).

Comprimatele retard sunt preferabile pentru profilaxia crizelor nocturne frecvente.

Avantajul căii p.o. pentru beta–adrenomimetice: calea p.o. nu favorizează instalarea tahifilaxiei.

Dezavantajele căii p.o. pentru beta–adrenomimetice:
- eficacitatea este mai mică faţă de beta–adrenomimeticele cu durată lungă administrate inhalator;
- selectivitatea beta–2 este diminuată, la dozele mai mari administrate p.o.

Catecolaminele (ADR, izoprenalina, izoetarina) nu sunt eficace per os, datorită efectului foarte înalt al primului pasaj intestinal şi hepatic.

Calea injectabilă (s.c. sau i.m.) este utilizată rar, în crize intense.

Farmacografia pe cale inhalatorie: aerosolii presurizaţi se administrează 1 – 2 (maxim 4) pufuri o dată în criză, repetat la nevoie de 2 – 4 ori/zi; în criză maxim 12 pufuri/zi, în 6 prize; în tratamentul de lungă durată, maxim 3 pufuri/zi.

Dozele de pulbere sunt similare dozelor de aerosoli presurizaţi.

În nebulizarea umedă, dozele sunt mai mari (de cca 25 – 30 ori) decât în cazul aerosolilor presurizaţi. De ex.: dozele de salbutamol sunt de 0,10 mg/l puf şi 2,5 mg/l doză în nebulizarea umedă.

Dozele diferă în funcţie de compus şi de calea de administrare (tabelul IV.1).

Interacţiuni:
- Beta-adrenoliticele neselective scad efectul antiastmatic al beta-adrenomimeticelor (antagonism competitiv).

(A se revedea Bazele farmacologice la Secţiunea III: Adrenomimetice).

TABEL nr. IV.1

Posologia antiastmaticelor beta - adrenomimetice

Nr. crt.	*I Beta – adrenomimetice cu durată scurtă şi medie*	*INHALATOR*		*SUBLINGUAL*	*PER OS*	*INJECTABIL*
		AEROSOLI	*PULBERE*			
1	ADR (Epinefrina)	1 puf (0,16 mg)	-	-	inactivată	s.c., 0,2-0,3 mg repetat la 20 min., max.2-3 doze
2	Clenbuterol	-	-	-	0,01-0,02 mg la 8-12 h; copii sub 12ani: 0,0008-0,0015 mg/kg/zi	-
3	Fenoterol	1 puf (0,1-0,2 mg) x 2, repetat la 5 min., apoi la 6-8 h; max. 8 pufuri/zi	-	-	2,5-5mg la 8 h	0,5 mg/10 ml, i.v. perfuzie 0,5-3 µg (micrograme)/min.
4	Izoprenalina	1 puf (0,1 mg) repetat la 2-3 min., apoi la 6-8 h	-	10 mg x 2, repetat la 3 h; max. 6/zi	inactivată	-
5	Orciprenalina	1 puf (0,75 mg) x 2, repetat la 5 sau 30 min., apoi la 6-8 h; max.12 pufuri/zi	-	-	-	-
6	Salbutamol (Albuterol)	1 puf (0,1-0,2 mg) x 2, la 4-6 h	0,2 mg x 2, la 4-6 h	-	2-4-8 mg la 6-8 h	s.c., i.m, 5 mg la 4 h; i.v. lent 2,5 mg o dată şi perfuzie 5-20 µg (micrograme)/min.
7	Pirbuterol	1 puf (0,2 mg) x 2, la 4-6 h	-	-	-	-
8	Terbutalina	1 puf (0,25-0,5 mg) x 2 la 4-6 h; max. 4 pufuri/zi (6 mg/zi); copii sub 12 ani, max. 4 mg/zi	0,5 mg o dată	-	2,5-5 mg la 6-8-12 h; copii sub 12 ani, 0,075 mg/kg la 8 h	s.c., i.m., 2,5-5 mg repetat la 30 min., apoi la 6-8 h; i.v., 4-8 µg (micrograme)/kg, lent în 5-10 min; 0,1-0,2 µg (micrograme)/kg/min., dublându-se debitul la fiecare 10 min.; copii peste 2 ani: s.c., i.m., 5-10 µg (micrograme)/kg, max. 3 mg

TABEL nr. IV.1 (continuare)

Posologia antiastmaticelor beta - adrenomimetice

Nr. crt.	*II. Beta-adrenomimetice cu durată lungă*	*INHALATOR*		*SUBLINGUAL*	*PER OS*	*INJECTABIL*
		AEROSOLI	*PULBERE*			
1	Bambuterol	-	-	-	10-20 mg x 1-2/zi	-
2	Efedrina	-	-	-	50 mg la 8-12 h	s.c., i.m. (rar), 10-50 mg o dată; copii sub 12 ani p.o. sau s.c., 7,5-30 mg de 3 ori/zi
3	Formoterol	1 puf (4,5-9 µg) x 1-2/zi, max.0,018 mg/1, max.0,036 mg/zi	-	-	-	-
4	Salmeterol	1 puf (0,025 mg) x 2, la 12 h; max. 0,1 mg/zi în astm moderat; 0,2 mg/zi în astm sever	0,05 mg x 2 la 12 h	-	-	-

1.3. BRONHODILATATOARE PARASIMPATOLITICE

Reprezentanţi: atropina, ipratropium, oxitropium, tiotropium.
Mecanism de acţiune:
- blocarea receptorilor muscarinici M_3, cu scăderea tonusului vagal.

Acţiuni farmacodinamice:
- bronhodilataţie, de intensitate moderată, predominant asupra bronhiilor mari;
- hiposecreţie bronşică, vâscoasă, ce poate produce blocarea bronhiilor, mai ales la copii; excepţie: PSliticele moderne de tip ipratropium.

Indicaţii: *în astmul bronşic cu componentă vagală reflexă importantă.*
(A se vedea Bazele farmacologice la: Secţiunea III: *Parasimpatolitice*)

ATROPINA

Fdin., Fter. şi Fgraf.:
- bronhodilataţie mai slabă decât adrenomimeticele;
- efect redus în criza de astm;
- indicată rar (eficacitate modestă şi efecte secundare cu spectru larg, frecvente);
- posologie: i.v. 0,5 mg/o dată.

IPRATROPIUM

Str. chim.: compus cuaternar de amoniu, derivat de la atropină; bromură.
Fcin. (cale inhalatorie):
- Bd. sistemică, după inhalaţie, este foarte mică (cca 7%); Cp max. este atinsă rapid (câteva minute);
- Cp redusă, justifică absenţa efectelor secundare sistemice (la dozele terapeutice);
- Nu difuzează prin bariera hematoencefalică (datorită structurii de derivat cuaternar de amoniu, puternic ionizat la pH-ul sanguin şi tisular);
- Epurare hepatică, renală şi digestivă (cantitatea înghiţită); cantitatea eliminată renal reprezintă un procent nesemnificativ din doza administrată inhalator (aprox. 3%);
- T1/2 este scurt (cca 2 h).

Fdin.:
- În administrare inhalatorie:
  - bronhodilataţie moderată, cu debut după 15 min., maxim la cca 90 min., durată relativ medie (3-4 h) şi ameliorarea semnificativă a funcţiei pulmonare: VEMS crescut cu peste 15%;
  - nu creşte vâscozitatea secreţiei bronşice.
- În administrare intranazală, inhibă hipersecreţia apoasă a glandelor locale.

Ftox. şi Fepid.:
Efectele secundare anticolinergice antimuscarinice sistemice sunt nesemnificative la dozele terapeutice uzuale.
R.A. (la doze mari): uscăciunea gurii, tulburări de hipomotilitate gastrointestinală, retenţie urinară, midriază, tulburări de acomodare vizuală, tahicardie, palpitaţii.
Precauţii: glaucom cu unghi îngust, constipaţie, retenţie urinară, adenom de prostată, alăptare.
Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii:
- profilaxia şi tratamentul bronhospasmului din bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPCO), în care este predominantă componenta reflexă vagală de origine iritativă;
- preferenţial în bronşita cronică obstructivă, cu hipersecreţie de mucus (slab influenţată de beta–2 adrenomimetice) şi în emfizemul pulmonar;

- de alternativă în astmul bronşic refractar la beta–2 adrenomimetice sau la pacienţii cărora acestea le sunt contraindicate;
- în rinite, pentru reducerea rinoreei;
- de elecţie în bronhospasmul declanşat de beta–adrenoliticele neselective (tip propranolol).

Variabilitatea răspunsului terapeutic la diferiţi pacienţi astmatici reflectă probabil variabilitatea interindividuală a tonusului PS şi a componentei reflexe PS.
Asocieri antiastmatice indicate: ipratropium + beta–2 adrenomimetic cu durată scurtă şi medie de acţiune (ex.: salbutamol sau fenoterol). Avantaje:
- efect bronhodilatator sinergic potenţat şi extins (pe bronhiile mari şi respectiv mici), util în special în crizele din astmul cronic sever;
- efectele secundare adrenergice şi tahifilaxia adrenergică reduse (datorită dozelor terapeutice mici asociate).

Posologie:
- Inhalator
  - aerosoli presurizaţi, 1 puf (0,020 mg) x 2, repetat de 3 – 4 ori/zi; max. 12 pufuri/zi;
  - soluţie pentru nebulizare, 2 ml = 40 pic. (0,5 mg) de 3 – 4 ori/zi.
- Nazal, aerosoli, 1 pulverizare (0,042 mg)/nară x 2, de 2 – 4 ori/zi.

TIOTROPIUM

Sin.: tiotropinum
Str. chim.: derivat de amoniu cuaternar; bromură; hidrosolubilitate redusă.
Fcin. (cale inhalatorie):
- Bd. sistemică, după inhalaţie, este mai mare (19,5%), comparativ cu ipratropiu (7%); Cp max. este atinsă rapid (cca 5 min.);
- Se leagă de proteinele plasmatice în procent important (72%);
- Nu difuzează semnificativ prin bariera hematoencefalică (fiind derivat cuaternar de amoniu);
- Epurare hepatică, renală şi digestivă (cantitatea înghiţită);
- Biotransformare la metaboliţi inactivi,
  - faza I-a , hidroliza neenzimatică a esterului la alcool (N-metilscopină) şi acid (acid dietinilglicolic) şi oxidare de SOMH dependent de citocromul P450;
  - faza a II-a, conjugare cu glutation.
- Eliminarea este în majoritate în formă nebiotransformată, pe cale urinară (14%) şi restul prin fecale (cantitatea mare înghiţită şi neabsorbită digestiv, datorită ionizării masive, ca bază tare şi hidrosolubilităţii reduse);
- Cinetică de ordinul 1, lineară; starea de echilibru este atinsă după 1 – 3 săptămâni (la inhalare cronică, o dată pe zi)
- T1/2 foarte lung (5 – 6 zile) imprimă o durată lungă de acţiune şi permite administrarea o dată pe zi;
- Cp şi T1/2 cresc la vârstnici şi în insuficienţa renală şi necesită ajustarea dozelor, funcţie de clearance-ul creatininei.

Fdin.:
- afinitate şi potenţă relativ similare pentru toate subtipurile de receptori muscarinici M_1 – M_5; selectivitate mai mare pentru subtipul M_3, cu o disociere mai lentă (comparativ cu subtipul M_2);
- bronhodilataţie de lungă durată (peste 24 h) cu ameliorarea semnificativă a funcţiei pulmonare; efectul bronhodilatator maxim se instalează în a treia zi (după administrare inhalatorie o dată pe zi, zilnic).

Ftox. şi Fepid.:
Efecte secundare antimuscarinice sistemice (la doze mari): uscăciunea gurii, constipaţie, retenţie urinară, tahicardie.

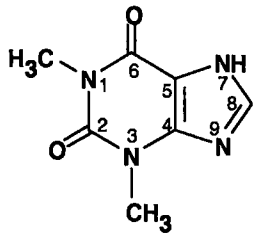
Precauţii: glaucom cu unghi îngust, hipertrofie de prostată; alăptare.
C.I.: copii sub 18 ani (lipsesc studiile).
Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii:
- tratamentul de fond al bronhospasmului asociat bronhopneumopatiei cronice obstructive (BPCO).

Posologie: capsule cu pulbere de inhalat, 1 doză (0,0225 mg bromură de tiotropium monohidrat) o dată/zi (administrare cu dispozitivul Handi Haler).

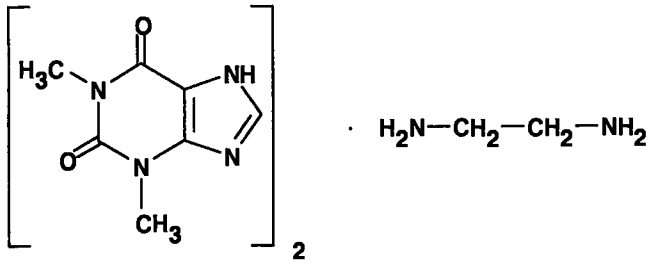
1.4. BRONHODILATATOARE MUSCULOTROPE

Tip: **metilxantine** (teofilina şi aminofilina = teofilinetilendiamina).

Derivaţi de metilxantină



Teofilina



Aminofilina (teofilin etilendiamina)

Fig. IV.1. Structurile chimice ale antiastmaticului bronhodilatator musculotrop teofilina şi derivatului său aminofilina

Mecanism de acţiune:
a) - *musculotrop* (la nivelul fibrei musculare): *inhibă fosfodiesteraza* (enzimă ce catalizează degradarea AMPc) şi creşte concentraţia de AMPc (la doze mari de teofilină); inhibiţia este relativ neselectivă asupra subtipurilor enzimatice;
b) - *antagonist al adenozinei (ADO)*, mediatorul sistemului purinergic, *blocând receptorii P1-A1* şi crescând concentraţia de AMPc (la doze mici de teofilină).

Relaţie structură chimică – mecanisme:
Potenţa pentru ambele mecanisme (a şi b) diminuă pentru metilxantinele naturale, în ordinea: teofilină (1,3–dimetilxantină) > cafeină (1,3,7–trimetilxantină) > teobromină (3,7–dimetilxantină).

Transmisia purinergică:
Activarea receptorilor P1-A1 de către adenozină inhibă adenilatciclaza, cu diminuarea concentraţiei de AMPc.
Adenozina are acţiune:
- sedativ-hipnotică; anxiolitică, antipsihotică; anticonvulsivantă;
- vasodilatatoare cerebrală, coronarodilatatoare; deprimantă cardiacă;
- bronhoconstrictoare; modulatoare a secreţiei gastrice;
- antidiuretică;
- potenţează eliberarea de mediatori ai inflamaţiei şi alergiei, din mastocite, indusă imunologic;
- efect proinflamator (activarea receptorilor purinergici A-2B).

TEOFILINA ŞI AMINOFILINA

Str. chim. şi propr. fiz.-chim.:
Teofilina (1,3-dimetilxantina) este un alcaloid xantinic, cu:
- hidrosolubilitate mică (0,5 %);
- absorbţie intestinală incompletă.

Teofilina în formă microcristalină anhidră are hidrosolubilitate crescută şi absorbţie p.o. completă.

Aminofilina (teofilin-etilendiamina, cu 86 % teofilină) este un derivat hidrosolubil (solubilitate în apă 20 %), ce asigură:
- absorbţie completă din intestin;
- prepararea de sol. apoase inj.

Teofilina are efect iritant tisular. În consecinţă este contraindicată pe cale respiratorie şi injectabil extravascular (s.c., i.m.).

Fcin.:
- absorbţie p.o. rapidă şi completă (pentru teofilina microcristalină şi aminofilină); alimentele reduc viteza de absorbţie p.o. a teofilinei;
- concentraţia plasmatică (Cp) maximă este atinsă în cca 2 ore (după absorbţia p.o., pe nemâncate);
- concentraţia plasmatică în starea de echilibru (Css) este atinsă după 30 minute, de la administrarea i.v.
- legare de proteinele plasmatice în procent mediu (cca 60%);
- difuziune prin bariera hematoencefalică, placentă şi în laptele matern;
- biotransformare hepatică în procent ridicat, catalizată de un sistem enzimatic cu capacitate limitată;
- eliminare renală, majoritar ca metaboliţi.

T1/2 mediu: cca 6 ore (3-9 h).
T1/2 la adulţi: 8–9 h; T1/2 la copii mici: 3–4 h.
T1/2 este crescut în următoarele situaţii:
- insuficienţă hepatică (30 - 60 h);
- insuficienţă cardiacă (cca 12 h);
- vârstnici;
- prematuri (cca 30 h – 15 zile).

T1/2 este scăzut la 1/2, la fumători (cca 3 h), datorită inducţiei enzimatice.
Biotransformarea la nivelul SOMH dependent de cit. P450 are loc pe două căi:
- N – demetilare dependentă de CYP1A2;
- 8 – hidroxilare dependentă de CYP3A3 şi CYP2E1.

Capacitatea acestui sistem enzimatic este limitată, permiţând saturarea la doze relativ mari, cu limitarea epurării hepatice şi efecte de supradozare.

Asocierea teofilinei cu substanţe inductoare (fenobarbital, fenitoină, rifampicină, fum de ţigară) sau inhibitoare (cimetidină, macrolide ca eritromicina, clindamicină şi chinolone ca ciprofloxacina) ale aceloraşi izoforme de cit. P450 poate genera interacţiuni cu efecte clinice, respectiv de subdozare sau supradozare a teofilinei.

Izoforma enzimatică CYP 3A4 este implicată în metabolizarea aprox. a 50% din medicamentele cunoscute. De aceea, biotransformarea catalizată de această izoformă antrenează numeroase interacţiuni.

Epurarea hepatică prezintă o pronunţată variabilitate interindividuală.

Epurarea este redusă la nou-născuţi şi mai mult la prematuri.

Cinetica epurării hepatice este de ordinul unu (lineară), viteza de epurare crescând direct proporţional cu doza, la dozele terapeutice medii. La doze mai mari, datorită saturării sistemului enzimatic, cinetica devine de ordinul zero (nelineară), având viteză constantă, independentă de doză şi, în acest stadiu, o mică creştere a dozei antrenează un salt disproporţionat de mare al Cp, posibil în zona Cp cu potenţial ridicat farmacotoxicologic.

Consecinţa acestei cinetici de saturaţie este marja redusă de siguranţă clinică a teofilinei.

Parametrii farmacocinetici:

- Zona de Cp terapeutice cu probabilitate maximă de eficacitate şi siguranţă este extrem de îngustă: 10 – 15 mg/l. Indicele de securitate IT este mic.
- Volumul de distribuţie este: Vd = 0,5 l/kg.
- Clearance-ul plasmatic este: Cl_P = 0,045 l/min/70 kg.

Aceşti parametri farmacocinetici sunt utili în cazul monitorizării pe criteriul farmacocinetic, pentru calculul dozelor de atac (Da) şi de menţinere (Dm).

$$Da = Vd \times Css \; ; \; Dm = Cl_P \times Css$$

Fdin.:

a) **Efectul antiastmatic**

Efectul antiastmatic al teofilinei este rezultatul a trei tipuri de acţiuni fiziopatogenice:

- acţiune bronhodilatatoare;
- acţiune antiinflamatoare;
- acţiune imunomodulatoare a reacţiilor induse de alergeni.

Acţiunile antiinflamatoare şi imunomodulatoare antialergică au o importanţă deosebită în eficacitatea clinică antiastmatică a teofilinei (Page C.P., 1999).

Teofilina, la doze mici per os (200 mg la 12 h), doze ce realizează concentraţii serice sub zona terapeutică (de 55,5–111,0 µmol/l) şi anume Cmax = 49,3 µmol/l şi Css = 36,6 µmol/l, concentraţii neasociate cu RA inacceptabile, are efect antiinflamator în astmul alergic atopic, demonstrat în studiu dublu orb, cu control placebo, atenuând răspunsul inflamator al mucoasei bronşice, după inhalarea alergenului, la astmatici atopici (Sullivan P. şi colab., 1994).

Mecanismele acţiunii bronhodilatatoare:

- antagonizarea acţiunii bronhoconstrictoare provocată de adenozină la astmatici;
- inhibarea fosfodiesterazelor de tip III şi IV.

Mecanismele acţiunilor antiinflamatoare şi imunomodulatoare:

- antagonizarea acţiunii adenozinei, de stimulare a sintezei şi eliberării mediatorilor inflamaţiei din mastocite şi bazofile, precum şi de favorizare a reacţiilor imunoalergice (antagonism potent pe receptorii purinergici A-2B);
- inhibarea fosfodiesterazei de tip IV.

Efectul antiastmatic al teofilinei rezidă din următoarele acţiuni:

- acţiune bronhodilatatoare moderată, crescută în alcaloză şi scăzută în acidoză;
- stimularea clearance-ului mucociliar;
- ameliorarea funcţiei pulmonare, inclusiv funcţia pulmonară nocturnă scăzută la astmatici;
- creşterea ventilaţiei în hipoxie;
- inhibarea degranulării bazofilelor şi mastocitelor şi eliberării mediatorilor bronhoconstrictori şi inflamatori, provocate de adenozină (efect antipurinergic A-2B);

- inhibarea eliberării leucotrienei LTB_4 din macrofage;
- scăderea numărului neutrofilelor şi limfocitelor T activate, din mucoasa bronşică;
- inhibarea migraţiei eozinofilelor activate de alergen, în astmul alergic;
- scăderea presiunii arteriale pulmonare (PAP), acţiune utilă în hipertensiunea arterială pulmonară (HTAP) din cordul pulmonar cronic (CPC);
- creşterea performanţei muşchilor respiratori: creşterea contractilităţii diafragmului.

Efectul stimulant SNC al teofilinei poate interveni favorabil în astmul bronşic cu exacerbări nocturne frecvente, prin:

- reducerea somnului profund, somn care este însoţit de creşterea tonusului PS ce favorizează crizele nocturne de bronhospasm;
- stimularea centrului respirator bulbar, cu creşterea reactivităţii acestuia la dioxidul de carbon şi mărirea minut volumului respirator.

b) Alte acţiuni:

- stimulare SNC; stimularea centrului respirator bulbar;
- vasoconstricţie cerebrală;
- stimulare cardiacă; tahicardie; creşterea necesarului de oxigen miocardic;
- stimularea secreţiei gastrice;
- acţiune diuretică;
- vasodilataţie cu hTA, coronarodilataţie, dilatarea arterelor pulmonare (la doze mari, prin inhibarea fosfodiesterazei).

Ftox.:

IT mic. RA sunt frecvente la Cp > 20 mg/l şi grave la Cp > 30 mg/l.

RA de tip efecte secundare:

- digestive, de iritaţie şi hipersecreţie gastrică (per os: greţuri, vărsături, epigastralgii, anorexie);
- cardio-vasculare (tahiaritmii, hTA);
- centrale, de stimulare (hiperexcitabilitate, anxietate, insomnie).

La administrare i.v. rapidă: hTA intensă, aritmii, convulsii, deces subit.

Copiii au o sensibilitate crescută.

Fepid.:

CI: *epilepsie*; infarct de miocard; tahiaritmii.

Precauţii, cu reducerea dozelor, la:

- hipertiroidie;
- cardiomiopatie hipertrofică obstructivă;
- angor pectoris instabil;
- ulcer gastroduodenal;
- insuficienţă hepatică;
- peste 50 de ani (clearance-ul teofilinei scăzut) şi nou-născuţi.

Fter.:

În pofida eficacităţii certe susţinută de complexitatea mecanismelor de acţiune, utilizarea în terapeutică a preparatelor de teofilină ca antiastmatice este actualmente limitată, datorită maniabilităţii posologice dificile, determinată de indicele de siguranţă redus (zona posologică terapeutică îngustată de cinetica de epurare nelineară la doze mari), precum şi de variabilitatea interindividuală şi intraindividuală largă a timpului de înjumătăţire plasmatic, inclusiv variabilitate circadiană.

Studii controlate moderne au demonstrat eficacitatea reală a teofilinei, comparativ cu alte antiastmatice, cu precădere în profilaxie.

Studiile clinice moderne, extinse, care au revelat eficacitatea netă a dozelor orale mici de teofilină în astmul bronşic alergic atopic (Sullivan P. şi colab., 1994), repun în valoare acest

antiastmatic vechi, cu un foarte convenabil raport beneficiu/cost, reevaluându-i favorabil raportul beneficiu/risc.

Indicaţii:

- Astmul bronşic, în tratament de fond (p.o.) şi în criză (i.v.), ca medicaţie de alternativă, în următoarele situaţii:
  - patologie asociată ce contraindică beta – adrenomimeticele;
  - beta – adrenomimeticele devenite ineficiente (tahifilaxie etc);
  - cazuri refractare la beta – adrenomimetice şi corticosteroizi;
  - pacienţi la care calea inhalatorie nu este abordabilă;
  - crize nocturne repetate (profilaxie cu preparate retard de teofilină, administrate seara la culcare);
- BPOC (bronşită cronică şi emfizem pulmonar), pentru profilaxia şi terapia bronhospasmului;
- Bronşita astmatiformă.

Monitorizare pe criteriul farmacocinetic pe baza dozării Cp (la pacienţi cu risc).

Fgraf.:

Căi şi mod de administrare:

- per os, *pe mâncate*;
- inj., *eclusiv i.v.;* excluse căile respiratorie şi inj. intratisular (efect iritant tisular);
- preparate p.o. retard, 1/zi, înainte de culcare (crizele de astm sunt frecvente noaptea, când tonusul parasimpatic şi conc. de $PGF_{2\alpha}$ sunt crescute);
- *la fumători, doze mai mari sau mai frecvente.*

Concentraţiile serice:

- terapeutice: mici 5–10 mg/l, medii 10–15 mg/l, mari 15–20 mg/l (max. 20 mg/l);
- toxice: peste 25 mg/l.

Posologie:

Atenţie! La copii, necesarul de teofilină este mai mare ca la adult şi în consecinţă, dozele sunt ceva mai mari la copii.

- În profilaxia de lungă durată a astmului bronşic persistent uşor şi moderat (în asociere cu un corticosteroid în doză mică – moderată), per os, la adult 300 – 600 mg, în prize la fiecare 8 h (preparatele obişnuite) sau la 12 – 24 h (preparatele retard), din care o priză seara la culcare. Dozele p.o. sunt crescute progresiv: iniţial 100 mg o dată la 8 h, crescând progresiv la câte 3 zile (până la max. 600 mg/zi).

Per os, la copil, 10–20 mg/kg/zi, în 3 prize: iniţial 10 mg/kg/zi, crescând progresiv la fiecare 3 zile.

- În terapia crizei moderate sau severe şi în starea de rău astmatic, la adult, p.o. o doză mare (400 mg o dată) şi respectiv i.v. lent sau în perfuzie (240–480 mg lent în aprox. 15 min.; max. 1000 mg/zi).

Dozele de atac (Da) şi de menţinere (Dm), pe cale i.v. sunt:

- La adult
  Da = 5–7 mg teofilină/kg sau 6–8 mg aminofilină/kg, i.v. lent (în aprox. 15 min.) sau în perfuzie (în 30 min.), continuând cu
  Dm = 0,2–0,6 mg/kg/h (în perfuzie), şi 0,7 mg/kg/h la fumători;
- La copil (peste 1 an),
  Da = 6 mg/kg, continuând cu
  Dm = 0,85 mg/kg/h (la 1 – 9 ani) şi 0,7 mg/kg/h (la peste 9 ani)
- În insuficienţa epurării, la adult,
  Da = 4–5mg/kg, continuând cu
  Dm = 0,2 mg/kg/h.

Interacţiuni:

Sinergism:

- cu alopurinol (inhibă metabolizarea şi diminuă clearance-ul hepatic al teofilinei);
- cu probenecid (diminuă clearance-ul renal al teofilinei);
- cu simpatomimetice (aritmii grave).

CI: asocierea cu antiastmatice adrenomimetice beta – neselective (beta – 1 şi beta – 2).

Incompatibilităţi în soluţie:

- Atenţie la pH-ul soluţiei asociate; sol inj. de teofilină are pH = 8,2 - 9,2 şi *la pH < 8 apar cristale de teofilină.*

Influenţarea testelor de laborator:

- în ser şi urină, creşte acidul uric, nesemnificativ clinic

Atenţie! Poate favoriza formarea de calculi (urati) şi poate induce crizele de gută la persoanele cu risc.

1.5. ANTILEUCOTRIENE

Clasificare, funcţie de mecanism:

a) Antagonişti selectivi, cu afinitate înaltă şi competitivi ai receptorilor Cys-LT, (receptori pentru cisteinil-leucotriene): montelukast, zafirlukast, pranlukast;
b) Inhibitori selectivi ai 5-lipoxigenazei (= inhibitori ai enzimei de biosinteză a LT din acidul arahidonic): zileuton.

Mecanism de acţiune (fig. IV.2):

Efectele sunt rezultatul diminuării acţiunilor SRS-A (= substanţa lent reactivă a anafilaxiei), care conţine trei cisteinil-leucotriene (LTC_4, LTD_4, LTE_4), fie prin inhibarea biosintezei, fie prin blocarea competitivă a receptorilor Cys–LT_1.

Afinitatea şi potenţa celor trei cisteinil-leucotriene (Cys–LT) faţă de receptorul lor comun Cys - LT_1 sunt diferite: LTC_4 şi LTD_4 sunt agonişti mai potenţi, comparativ cu LTE_4.

Implicaţiile fiziopatologice ale Cys-LT în astmul bronşic (rezultate din activarea receptorilor Cys-LT_1):

- bronhoconstricţie;
- hipersecreţie bronşică de mucus;
- creşterea permeabilităţii capilare;
- creşterea infiltratului eozinofilelor şi bazofilelor în căile aeriene.

Acţiunea bronhoconstrictoare a Cys-LT este intensă: LTD_4 este bronhoconstrictor de aprox. 1000 ori mai potent faţă de histamină (la scară molară).

Antileucotrienele (atât antagoniştii selectivi ai receptorilor Cys-LT_1, cât şi inhibitorii selectivi ai 5–lipoxigenazei), reduc toate aceste efecte ale Cys-LT, efecte care rezultă din activarea de către Cys-LT, a receptorilor Cys-LT_1.

Alte efecte suplimentare au antileucotrienele inhibitoare ale 5–lipoxigenazei, datorită mecanismului lor indirect de acţiune, care are o sferă mai largă de manifestare, comparativ cu mecanisnul direct şi exclusiv asupra receptorilor Cys–LT_1.

Explicaţia are la bază două aspecte:

- Cisteinil–leucotrienele (Cys-LT) au şi alte acţiuni, care nu rezultă din activarea receptorilor Cys–LT_1 (de ex.: vasoconstricţie);
- 5–lipoxigenaza catalizează biosinteza din acidul arahidonic, nu numai a Cys -LT (LTC_4, LTD_4, LTE_4), ci şi a altor LT: LTB_4 şi cele derivate din LTA_4.

LTB_4 este un factor chemotactic potent, care antrenează leucocitele în mucoasa bronşică şi le activează.

În consecință, efectele inhibitorilor enzimei 5–lipoxigenaza (zileuton) sunt:
- efectele deficitului de Cys-LT, la nivelul receptorilor Cys–LT_1 (efecte comune cu antagoniștii acestor receptori);
- efectele deficitului de Cys–LT, la nivelul altor substraturi receptoare;
- efectele deficitului de alte LT biosintetizate de 5–lipoxigenază și anume: LTB_4 și altele derivate de la LTA_4.

În concluzie, cel puțin teoretic, inhibitorii de 5–lipoxigenază (tip zileuton) pot avea eficacitate mai ridicată, dar și RA mai extinse (comparativ cu antagoniștii receptorilor Cys–LT_1).

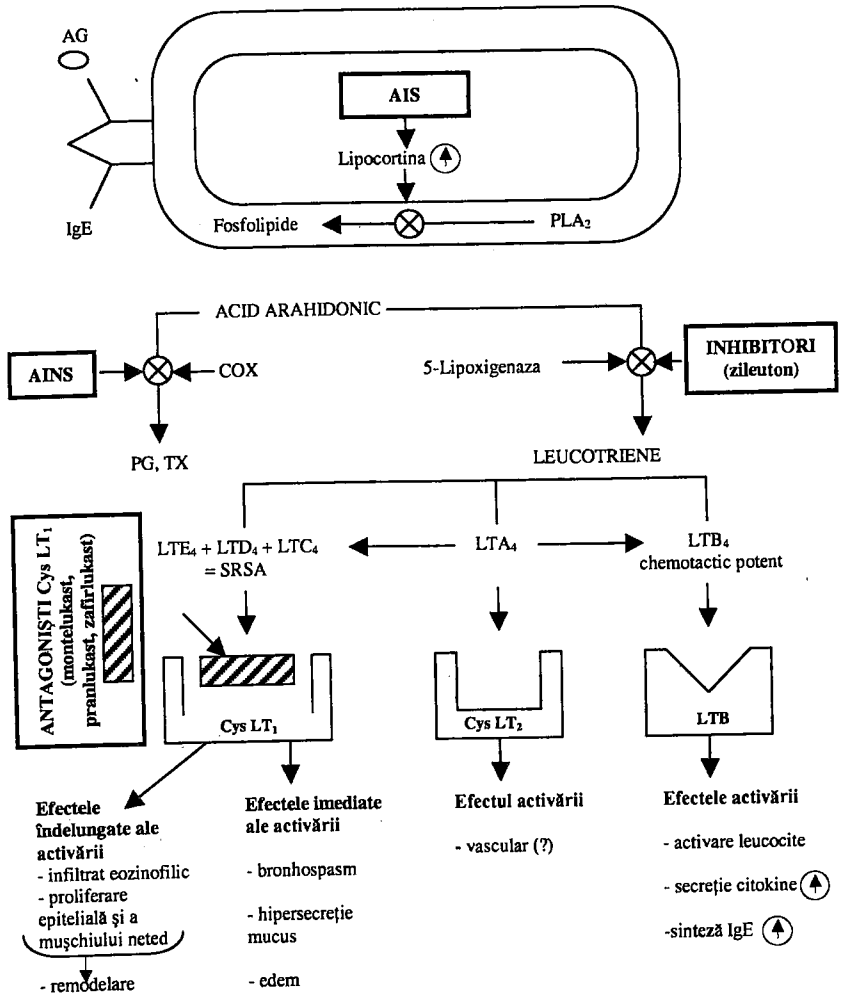


Fig. IV.2. Locurile și mecanismele de acțiune ale antiastmaticelor antileucotriene: inhibitori ai 5-lipoxigenazei (zileuton) și antagoniști ai receptorilor Cys LT_1 (montelukast, pranlukast, zafirlukast)

Farmacocinetică:
- Absorbție p.o. rapidă, cu biodisponibilitate bună (60 – 90%), variabilă de la un compus la altul, funcție de mărimea efectului primului pasaj;
- Legare de proteinele plasmatice, în procente înalte (peste 90%);
- Biotransformare hepatică la nivelul SOMH dependente de citocromul P450, diferite izoforme. Numărul de izoforme ce intervin în biotransformare este diferit și influențează mărimea efectului de prim pasaj hepatic și biodisponibilitatea p.o. (a se vedea la fiecare compus).
- Eliminarea urinară în forma netransformată este nesemnificativă (mai puțin de 1%).
- T1/2 este în funcție de viteza biotransformării și poate fi: scurt (zileuton), relativ mediu (montelukast) și lung (zafirlukast).

Farmacodinamie:
Efectele în astmul bronșic sunt:
- imediate: antagonizarea bronhospasmului, scăderea secreției de mucus, combaterea edemului;
- îndelungate: prevenirea infiltratului eozinofilic.

Farmacotoxicologie:
Avantaj! RA generale semnalate la antileucotriene, în urma studiilor clinice extinse, sunt puține (similare cu placebo), deoarece producția de leucotriene este predominantă la locul inflamației.

Farmacoterapie: indicație în tratamentul de fond, pe termen lung, al astmului moderat persistent.

Relații frecvență – distribuție a efectului

Studiile clinice au evidențiat heterogenitatea interindividuală anormală a răspunsului la terapia cu antileucotriene, populația fiind împărțită în pacienți reactivi (grupul "responder") și nonreactivi (grupul "nonresponder"). În cazul grupului de pacienți reactivi, antileucotrienele sunt recunoscute ca terapie de alternativă la dozele mici de corticosteroizi inhalatori, pentru astmul cronic moderat (National, Heart, Lung and Blood Institute, SUA).

Farmacografie:
Ritmul administrării este în corelație cu T1/2, astfel că numărul de administrări zilnice este de: 1–2 ori/zi (montelukast și zafirlukast) și 4 ori/zi (zileuton).

MONTELUKAST

Fcin.:
- absorbție p.o. rapidă;
- Bd. relativ bună (60 – 70%), consecință a unui efect de prim pasaj hepatic relativ ridicat;
- legare de proteinele plasmatice foarte înaltă (mai mult de 99%);
- epurare hepatică importantă, prin biotransformare hepatică la nivelul SOMH dependente de citocromul P450, extinsă la două izoforme (CYP3A4 și CYP2C9);
- eliminare urinară nesemnificativă (mai puțin de 0,5%);
- T1/2 relativ mediu (cca. 5 h).

Interacțiuni:
Avantaj! Nu interacționează farmacocinetic cu warfarina. Explicația constă probabil în posibilitatea mai largă de biotransformare și anume prin intervenția izoformei CYP3A4, pe

lângă izoforma comună cu warfarina CYP2C9, fapt ce exclude o interacţiune încrucişată strânsă la nivelul izoformei comune de biotransformare.

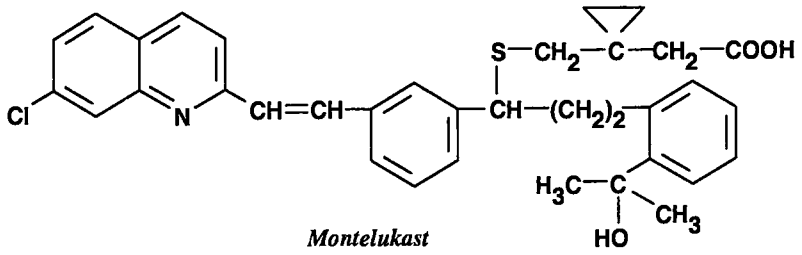
Fter. şi Fgraf.:

Indicaţii:

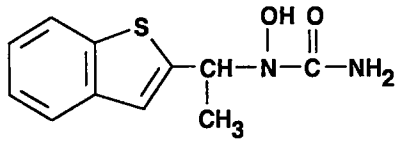
- tratament de fond în astmul cronic;
- profilaxia bronhospasmului indus de efort;
- astm sensibil la acid acetilsalicilic.

Se poate asocia cu bronhodilatatoare beta–2 adrenomimetice sau corticosteroizi inhalatori.

Posologie p.o., seara la culcare: adult şi copii peste 15 ani, 10 mg; copii (6–14 ani), 1 compr. masticabil a 4 mg.



Montelukast



Zileuton

Fig. IV.3. Structurile chimice ale unor antiastmartice antileucotriene: inhibitori ai 5-lipooxigenazei (zileuton) şi antagonişti ai receptorilor Cys-LT1 (montelukast)

ZAFIRLUKAST

Fcin.:

- absorbţie p.o. rapidă, dar redusă în prezenţa alimentelor;
- *avantaj!* Bd. foarte bună (90%);
- legare de proteinele plasmatice foarte înaltă (mai mult de 99%);
- biotransformare hepatică la nivelul SOMH dependent de cit. P450, izoforma CYP2C9; metaboliţi slab activi;
- eliminare urinară neglijabilă;
- T1/2 lung (cca. 10 h) datorită biotransformării exclusiv de CYP2C9.

Interacţiuni:

Zafirlukast interacţionează farmacocinetic cu warfarina şi creşte timpul de protrombină. Interacţiunea se datorează biotransformării catalizată de aceeaşi izoformă CYP2C9.

Atenţie! La asocierea warfarinei cu zafirlukast, se monitorizează atent timpul de protrombină.

Fter.:

Indicaţii:

- profilaxia bronhospasmului indus de antigen şi de efort;
- astm sensibil la acid acetilsalicilic.

ZILEUTON

Proprietăţi fiz.–chim.: mixtură racemică; ambii enantiomeri, S–(-) zileuton şi R-(+) zileuton, sunt activi.

Fcin.:

- absorbţie p.o. rapidă;
- legare de proteinele plasmatice înaltă (aprox. 93%);
- biotransformare hepatică catalizată de două sisteme enzimatice: SOMH dependent de cit. P450 şi UDP – glucuronosiltransferaza;
- eliminare urinară nesemnificativă (mai puţin de 0,5 %);
- T1/2 scurt (cca. 2,5 h).

Fdin.:

Zileuton are mecanism indirect de acţiune, fiind inhibitor selectiv şi potent al 5–lipoxigenazei. Inhibă biosinteza de Cys–LT ($LTC_4 + LTD_4 + LTE_4$), dar şi a altor LT (LTB_4 şi cele derivate din LTA_4).

Reduce sau inhibă faza tardivă a inflamaţiei.

Potenţa este scăzută.

Ftox. şi Fepid.:

Atenţie! Zileuton manifestă toxicitate hepatică, crescând enzimele hepatice, în primele două luni de tratament (frecvenţa incidenţei este 4 – 5%).

Precauţie: monitorizarea enzimelor hepatice.

Interacţiuni:

Zileuton reduce epurarea şi creşte concentraţia plasmatică a unor medicamente (teofilina, warfarina).

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţie: în bronhospasm indus de antigen şi de efort.

P.o., doze mari (potenţă redusă), de 3 – 4 ori/zi (T1/2 scurt).

Obs.: Hepatotoxicitatea şi durata relativ scurtă de acţiune sunt dezavantaje care diminuă utilizarea.

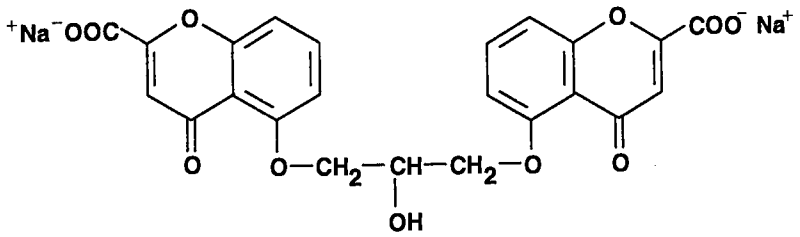
1.6. INHIBITOARELE DEGRANULĂRII MASTOCITELOR

Reprezentanţi: cromone **(acid cromoglicic, cromoglicat sodic, nedocromil sodic)** şi ketotifen.

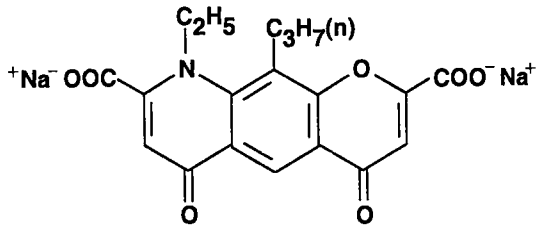
Mecanism de acţiune:

- stabilizarea membranei mastocitelor sensibilizate, cu împiedicarea eliberării mediatorilor bronhoconstricţiei, inflamaţiei şi anafilaxiei.

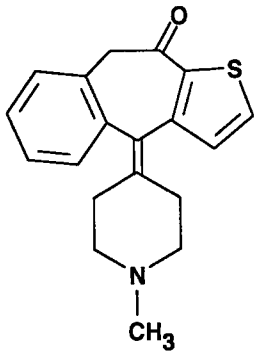
Farmacoterapie: tratamentul de fond al astmului bronşic alergic.



Cromoglicat de sodiu



Nedocromil sodic



Ketotifen

Fig. IV.4. Structurile chimice ale unor antiastmatice inhibitoare ale degranulării mastocitelor

ACID CROMOGLICIC ŞI CROMOGLICAT DE SODIU

Fcin:
- absorbţie digestivă slabă;
- administrare *exclusiv inhalator*, ca pulbere sau aerosoli; se absoarbe cca 10%; cca 80 % este înghiţită şi eliminată prin scaun, în formă netransformată.

- eliminarea cantităţii absorbite se face prin bilă şi urină, în formă nebiotransformată;
- T1/2 este scurt (1 ½ h).

Fdin.:
- Acţiune antialergică la nivelul mucoaselor căii de administrare;
- Inhibă degranularea mastocitelor şi eliberarea de histamină din mastocite, precum şi biosinteza de leucotriene de către membranele mastocitelor şi leucocitelor, reacţii declanşate de IgE. Mecanismul acţiunii constă în blocarea canalelor de calciu cuplate cu receptorii pentru IgE, la nivelul membranei mastocitare;
- Stabilizarea mastocitelor are specificitate pentru mastocitele cu localizare bronhoalveolară;
- Markerul activării mastocitelor (factorul chimiotactic al neutrofilelor) este absent în sânge;
- Efecte antialergice şi antiinflamatoare;
- Inhibă unele acţiuni produse de PAF (factorul de agregare plachetară): acumularea eozinofilelor în plămâni şi bronhoconstricţia.

Ftox.:

RA de iritaţie sau de sensibilizare (frecvenţă 0,1‰):
- rar, bronhospasm, tuse, consecutive iritaţiei prin pulberea inhalată (profilaxie cu bronhodilatatoare adrenomimetice);
- la administrare repetată, agravarea astmului, reacţii alergice (erupţii cutanate, edem Quincke, reacţii anafilactice).

Fter.:

Indicaţii:
- în astmul bronşic alergic uşor şi moderat,, îndeosebi la copii şi tineri, *exclusiv în tratamentul de fond*; *latenţa* instalării efectului este de *10 -15 zile*; *durata tratamentului minim* 1 - 2 luni, pentru aprecierea eficacităţii;
- în rinita şi conjunctivita alergică.

Fgraf.:

Forme farmaceutice:
- capsule cu pulbere, ce se inhalează cu ajutorul unui dispozitiv turbo-inhalator; aerosoli presurizaţi; spray nazal;
- soluţii nazale şi oftalmice.

Posologie, similară la adult şi copil:
- Inhalator,
  - aerosoli presurizaţi 1–2 pufuri (1–2 mg) la 6 h;
  - pulbere, o capsulă (20 mg) la 6 h;
- Nazal, aerosoli nazali 1–2 pufuri (2–5 mg) la 6 h;
- Ocular, sol. oftalmică 2%, 1 picătură (1 mg) la 6 h, în fiecare ochi.

Atenţie! Vederea este tulburată după sol. oftalmică, timp de câteva minute, în care activitatea este CI.

NEDOCROMIL

Nedocromil sodic. Profil farmacologic: similar cu cromoglicatul sodic.

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţie de primă alegere profilactic, la copii astmatici (*avantaj: cazuri de RA, rare).*

Posologie inhalator, la adult şi copil: aerosoli, 2–4 mg la 6 h.

KETOTIFEN

Fcin.:
- absorbţie digestivă aproape totală; deci se administrează *per os;*
- Bd. p.o. redusă la cca 50%, datorită efectului primului pasaj hepatic;
- legare de proteinele plasmatice, medie (cca 75%);
- eliminare urinară ca metaboliţi;
- difuzează prin placentă;
- T1/2 relativ lung (cca 20 h);
- la adult şi copii peste 3 ani, Cp sunt echivalente; la sugar şi la copil de 6 luni – 3 ani, Cp sunt duble faţă de adult.

Fdin.:

Efect antiastmatic:
- inhibă eliberarea histaminei din granulele mastocitelor pulmonare şi biosinteza leucotrienelor, procese declanşate de reacţia anafilactică;
- inhibă unele efecte ale PAF: bronhospasmul şi acumularea de eozinofile în plămâni;
- efecte antialergice şi antiinflamatoare.

Alte acţiuni:
- antihistaminic H_1;
- antagonist al calciului;
- previne şi *anulează tahifilaxia la izoprenalină,* efect de intensitate asemănătoare dexametazonului; efectul este antagonizat de propranolol.

Ftox.:

RA frecvente, la începutul tratamentului: somnolenţă (administrare o priză seara), uscăciunea gurii.

Fepid.:

CI: sarcină (primele trei luni); alăptare; copii sub 6 luni.

Precauţii: conducătorii auto, etc.

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţii:
- astm alergic, *tratament de fond;*
- rinită şi conjunctivită alergică; urticarie cronică (asociat cu terbutalina).

Eficacitate maximă, comparabilă cu cea a cromoglicatului, la 2 - 3 luni de tratament. Latenţa instalării efectului este de 1 – 2 săptămâni.

Posologie, p.o.:
- *la adult* şi copii peste 3 ani, 1 mg la 12 h, dimineaţa şi seara (max. 4 mg/zi);
- *copii* 6 luni – 3 ani, 0,5 mg la 12 h, dimineaţa şi seara.

Interacţiuni:

Potenţează efectul deprimantelor SNC (alcool, sedative, hipnotice).

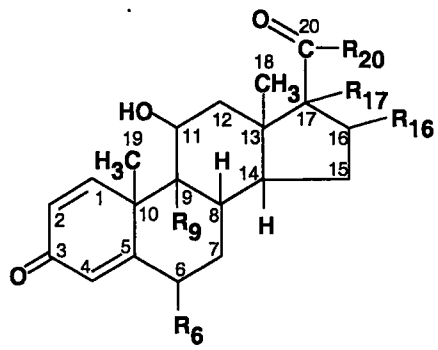
CI: consumul de alcool.

1.7. CORTICOSTEROIZI

1.7.1. Clasificarea glucocorticosteroizilor utilizaţi ca antiastmatice

- Local, inhalator, în aerosoli (beclometazon dipropionat, budesonidum, flunisolidum, fluticason propionat, mometason, triamcinolon acetat);
- Sistemic
  - per os (prednison, prednisolon, metilprednisolon);
  - i.m. (metilprednisolon acetat, triamcinolon acetat);
  - i.v. (hidrocortizon hemisuccinat, metilprednisolon succinat).

(A se vedea Bazele fiziologice şi farmacologice la Secţiunea XII: Corticosteroizi).



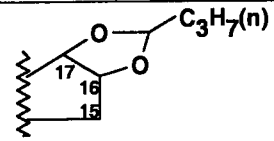
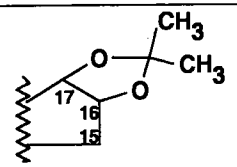
Denumirea	R_6	R_9	R_{16}	R_{17}	R_{20}
Beclometazon	—H	—Cl	$-CH_3$	—OH	$-CH_2OH$
Fluticazon propionat	—F	—F	$-CH_3$	$-OCOC_2H_5$	$-S-CH_2-F$
Budesonid	—H	—H			$-CH_2OH$
Flunisolid	—F	—H			$-CH_2OH$

Fig. IV.5. Structurile chimice ale unor antiastmatice corticosteroizi

1.7.2. Farmacocinetică

Cca. 80 % din aerosoli ajung prin deglutiţie, în tubul digestiv, de unde se absorb şi suportă un efect de prim pasaj hepatic, înalt.

Farmacocinetica (pe cale inhalatorie):

Concentraţiile plasmatice realizate de corticosteroizii inhalatori, după absorbţia pulmonară şi intestinală, sunt mici, datorită următoarelor particularităţi:
- doza mai mică administrată inhalator, faţă de doza per os;
- procentul ridicat din doza administrată inhalator (peste 80%), care scapă absorbţiei pulmonare, fiind reţinut în orofarinx sau înghiţit; procentul pierdut prin înghiţire este mai redus în următoarele cazuri: inhalare de pulbere sau utilizarea unui spacer pentru aerosoli;
- biodisponibilitatea sistemică a preparatului înghiţit este mică, datorită epurării hepatice înalte.

În consecinţă, reacţiile adverse sistemice ale corticosteroizilor inhalatori sunt mult reduse (comparativ cu corticosteroizii sistemici).

În cazul fluticazonului, RA sistemice sunt practic neglijabile, deoarece: absorbţia intestinală este foarte redusă, iar epurarea hepatică aproape completă.

1.7.3. Farmacodinamia

Mecanismul acţiunii antiastmatice este complex:
- acţiune imunodepresivă (diminuă sinteza de Ig E);
- acţiune antiinflamatoare;
- acţiune antiexsudativă (diminuă permeabilitatea membranelor);
- diminuă sinteza histaminei şi a lipidelor biologic active cu rol proinflamator (prostaglandine, leucotriene şi PAF);
- diminuă biosinteza citokinelor, imunomediatori proinflamatori (IL – 5) (prin inhibiţia transcripţiei genelor pentru citokine);
- hiposecreţie bronşică, cu vâscozitate redusă;
- creşte sinteza şi numărul de receptori adrenergici, cu favorizarea efectelor beta – 2 adrenergice (acţiune permisivă) şi cu anularea rapidă a tahifilaxiei la izoprenalină (după 6–8 h).

Mecanismul molecular al acţiunii antiinflamatoare: inhibarea biosintezei eicosanoidelor proinflamatoare (prostaglandine şi leucotriene), prin inhibarea fosfolipazei A_2, de către *lipocortine*, proteine a căror sinteză este stimulată de glucocorticosteroizi.

1.7.4. Farmacotoxicologie

a) La administrare locală, efecte secundare locale şi sistemice:
- disfonie reversibilă (frecvenţă 30%) datorită miopatiei laringiene;
- *atrofia mucoasei* respiratorii (catabolism proteic);
- *candidoze* orale şi orofaringiene (efect imunodepresiv); se reduce doza şi se tratează cu amfotericin; prevenţie: clătirea gurii după inhalare;
- insuficienţă suprarenală acută, prin inhibarea activităţii axului hipofizo- hipotalamo-suprarenal, la doze peste 1 mg / zi (20 inhalaţii) la adult şi peste 0,5 mg/zi la copil;

b) La administrare sistemică cronică:
Efecte secundare mai frecvente:
- HTA, edeme şi creştere în greutate, hipernatremie şi hipopotasemie (retenţie hidrosalină şi eliminare de potasiu);
- fragilitate capilară;
- acnee;

Efecte secundare mai rare:
- ulcere hemoragice gastroduodenale;
- diabet medicamentos steroidic (gluconeogeneză cu hiperglicemie);
- osteoporoză (reducerea tramei proteice) cu fracturi spontane;
- miopatie;
- întârzierea creşterii la copii;
- sindrom de tip Cushing;
- tulburări psihice (euforie, depresie, sindrom psihotic).

Insuficienţă suprarenală acută, cu durată de luni de zile, perioadă în care există o mare susceptibilitate la stres, se manifestă la întreruperea unui tratament sistemic prelungit.

c) La trecerea de la corticosteroizi sistemici la cei inhalatori, se poate produce moarte prin insuficienţă suprarenală acută.

***Corelaţie între incidenţa RA la corticosteroizii inhalatori şi doza/24 h* (după Undem B.J., Lichtenstein L.M., 2001):**
- resorbţie osoasă (osteoporoză): efecte reduse dar semnificative, posibil chiar sub 0,5 mg/zi;
- stimularea metabolismelor glucidic şi lipidic: efecte slabe, nesemnificative clinic, până la 1 mg/zi (beclometazon);
- insuficienţa corticosuprarenală (supresia axului hipotalamo-hipfizo-coticosuprarenalian): nici un risc până la 1,5 mg/zi la adult şi 0,4 mg/zi la copil (beclometazon, budesonid);

- subţierea pielii şi purpură: efect doză-dependent în zona 0,4–2 mg/zi (beclometazon);
- candidoze, la administrarea inhalatorie (frecvenţă 5%): frecvenţă scăzută după administrare cu spacer.

1.7.5. Farmacoepidemiologie

CI:
- psihoze;
- inhalator, în status astmaticus (ineficace);
- tbc pulmonar, infecţii bronşice, antecedente de micoze pulmonare (efect imunodepresiv, cu favorizarea infecţiilor);
- imunosupresie;
- sarcină, primul trimestru (efecte teratogene: malformatii cranio-faciale, ale membrelor şi cardiovasculare).

Precauţii:
- dietă hiposodată, hipoglucidică, hipolipidică şi suplimentată în proteine;
- clătirea gurii cu apă, imediat după inhalare;
- *monitorizare periodică:* potasemia, glicemia, TA.

1.7.6. Farmacoterapie şi Farmacografie

Glucocorticosteroizii reprezintă medicaţia cu eficacitatea antiastmatică maximă.

1.7.6.1. Indicaţii

De elecţie:
- În crize severe de astm bronşic, refractare şi status astmaticus (corticosteroizi sistemici);
- În tratamentul de fond, în astm bronşic cronic, moderat şi sever (corticosteroizi inhalator) şi corticodependent (p.o.).

- *Tratamentul crizelor severe şi stării de rău astmatic se face în etape:*
  - hidrocortizon hemisuccinat (i.v. repetat sau perfuzie), zilnic, până la încetarea crizelor;
  - apoi, prednison sau prednisolon (per os), 4 -5 zile;
  - apoi, se reduc dozele, progresiv, lent, în 1 - 2 săptămâni.

Reducerea dozelor de corticosteroid sistemic se face lent.

- *Trecerea de la corticoterapia sistemică la cea inhalatorie se face în două trepte, sub control clinic şi spirometric:*
  - administrare asociată (sistemic + inhalator), 1 -2 săptămâni;
  - reducere lentă, la 1- 2 săptămâni, a dozelor de corticosteroid sistemic.
- *Glucocorticosteroizii inhalatori* sunt ineficienţi în următoarele situaţii:
  - criza de astm bronşic;
  - astm bronşic cronic sever, corticodependent.
- *Glucocorticosteroizii sistemici per os* sunt de rezervă în următoarele situaţii:
  - astmul bronşic cronic sever refractar la corticosteroizii inhalatori;
  - astm bronşic cronic sever corticodependent.
- *Glucocorticosteroizii sistemici injectabili i.m.,* în preparate retard (suspensii apoase) sunt indicaţi în următoarele situaţii:
  - de alternativă la corticoterapia per os, în tratament ocazional (câteva săptămâni; max. 3 luni);
  - de alternativă la corticoterapia per os, la corticodependenţi.

Atenţie! Riscul instalării insuficienţei corticosuprarenale acute este mare.

- *Glucocorticosteroizii sistemici injectabili i.v.* sunt de elecţie în:
  - crizele severe de astm bronşic;
  - starea de rău astmatic.

Efectul antiastmatic debutează după 1 – 3 ore (funcţia respiratorie începe să se amelioreze) şi este maxim după 6 – 12 ore; reactivitatea la beta – 2 adrenomimetice se reinstalează după 6 – 8 ore.

Atenţie! Terapia i.v. cu corticosteroizi trebuie să fie de scurtă durată (2 – 3 zile), pentru a nu provoca RA. Profilaxia ulceraţiilor peptice gastroduodenale se face cu antiacide sau inhibitori ai secreţiei gastrice.

1.7.6.2. Posologie

a) Inhalator

Beclometazon dipropionat

- *la adult* 1 puf (0,05; 0,1; 0,25 mg) de 2 – 4 ori/zi, funcţie de gravitatea astmului (max. 1,5 mg/zi, în 4 prize);
- *la copii* sub 12 ani, 0,05–0,1 mg de 3 ori/zi.

Posologia este similară pentru ceilalţi corticosteroizi inhalatori.

b) Sistemic, per os

Prednison

- iniţial, doze mari, 30–40 mg/zi (la adult) şi 1–3 mg/kg/zi (la copii), în priză unică, dimineaţa; după ameliorarea simptomelor, dozele sunt reduse progresiv (cu câte 5 mg la 5 zile până la 15 mg/zi şi apoi cu câte 2,5 mg la 10 zile), până la doza eficientă minimă de 10 mg/zi;
- doza de întreţinere: doza minimă eficace, 10 mg/zi, în priză unică, dimineaţa (când secreţia fiziologică de corticosteroizi este maximă).

c) Sistemic, injectabil i.m.

Metilprednisolon acetat, suspensie injectabilă i.m., cu acţiune prelungită, 40-80 mg la 4 săptămâni.

d) Sistemic, injectabil i.v.

Hidrocortizon hemisuccinat (hidrocortizon hemisuccinat sodic), soluţie inj. i.v. lent, 100–500 mg în decurs de 15 minute, repetat la 2 – 8 ore sau în perfuzie 0,5 mg/kg/h.

În cazuri severe, când terapia i.v. nu poate fi intreruptă după 24 h, se asociază (din 1-a zi sau a 2-a zi) cu un corticosteroid sistemic p.o.

2. ANTITUSIVE

2.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE ŞI FARMACOLOGICE

2.1.1. Baze fiziopatologice

Tusea este reprezentată de secuse expiratorii rapide, explozive, având ca rezultat expulzarea materiilor aflate în căile respiratorii (exsudat, puroi, sânge).

Tusea este un act reflex.

Arcul reflex implicat în tuse:

a) Receptori localizaţi la nivelul:
  - aparatului respirator (nas, faringe, laringe, trahee, bronhii, pulmoni, pleură);
  - altor organe (inimă, tub digestiv, ficat, splină, uter);

Importanţă majoră o au receptorii din "zonele tusigene", situate la bifurcaţia traheei şi regiunea aritenoidă;

b) Căi centripete, constituite din fibrele aferente senzitive ale nervilor (trigemen, laringeu superior, glosofaringian, vag, cutanaţi);

c) Centrul tusei situat în bulbul rahidian;

d) Căi centrifuge, constituite din fibrele eferente motorii ale nervilor (laringeu inferior pentru glotă; frenic pentru diafragm; intercostali pentru muşchii intercostali);

e) Efectorii, reprezentaţi de muşchii striaţi respectivi, inervaţi de fibrele eferente şi care se contractă, realizând actul tusei.

Tipuri de tuse:

a) Funcţie de locul de formare a impulsurilor nervoase declanşatoare:
  - tuse pulmonară;
  - tuse extrapulmonară.

b) Funcţie de prezenţa secreţiilor, tusea poate fi:
  - uscată neproductivă (fără secreţii sau cu secreţie redusă, vâscoasă, aderentă), prezentă în traheobronşita acută, pleurită, tuberculoza incipientă;
  - umedă productivă (cu secreţii care se acumulează şi stimulează zonele tusigene), întâlnită în traheobronşita acută după primele zile, bronşita cronică, supuraţii pulmonare).

c) Funcţie de consecinţe:
  - tuse dăunătoare (când este seacă, de intensitate mare, dureroasă, favorizează hemoptizia, solicită aparatul cardiovascular).
  - tuse utilă (când este productivă).

2.1.2. Definiţie

Antitusivele sunt medicamente ce diminuă sau suprimă tusea, acţionând la nivelul centrului bulbar al tusei sau asupra altor verigi ale arcului reflex al tusei.

2.1.3. Clasificare

Farmacoterapia tusei cuprinde două grupe de medicamente, ce acţionează la două nivele ale arcului reflex al tusei:

- inhibitoarele centrului tusei;
- medicamente cu acţiune periferică, pe celelalte verigi ale arcului reflex al tusei.

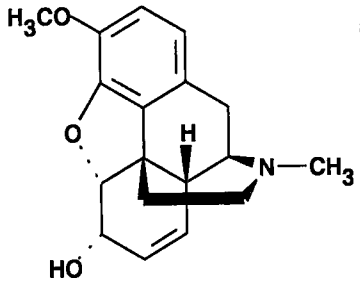
a) Inhibitoarele centrului tusei:
  - opioide: naturale (codeina, morfina); semisintetice (codetilina = dionina); sintetice (folcodina, levopropoxifen, dextrometorfan);
  - neopioide (noscapina, glaucina, clofedanol, butamirat, clobutinol, pentoxiverina, oxeladina, benzonatatul);

b) Substanţe cu acţiune periferică:
  - mucilaginoase (au proprietăţi hidrofile, lubrefiază mucoasa faringiană şi diminuă sensibilitatea terminaţiilor nervoase);
  - antiseptice şi descongestionante nazale (au acţiune etiotropă şi patogenică);
  - anestezice locale, clofedanol, benzonatatul (diminuă iritaţia receptorilor);
  - expectorantele (favorizează fluidificarea şi eliminarea sputei, diminuând factorul iritativ local); (a se vedea punctul 3);
  - bronhospasmoliticele (diminuă indirect iritaţia receptorilor); ex. prenoxdiazina.
  - altele: levodropropizina.

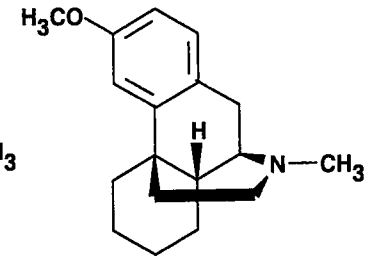
2.1.4. Farmacoterapie

- Primul tratament al tusei trebuie să fie cel cauzal;
- Tusea uscată, neproductivă inutilă, dăunătoare - se combate;

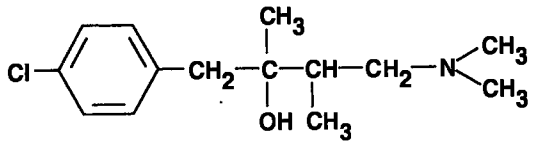
- Tusea productivă umedă:
  - nu trebuie suprimată;
  - trebuie diminuată, când este supărătoare;
- Inhibitoarele centrului tusei sunt cele mai active şi sunt utilizate curent;
- Opioidele au eficacitatea maximă; trebuie evitate în tusea cronică şi la indivizi cu predispoziţie la farmacodependenţă;
- Perifericele sunt utilizate când tusea este declanşată de iritarea receptorilor periferici; astfel:
  - mucilaginoase, pentru mucoasa faringiană;
  - antiseptice, descongestionante, anestezice locale, pentru mucoasa nazală;
  - expectorante, pentru mucoasa bronşică.
- Asocierile sunt utilizate frecvent (antitusive, expectorante, bronhodilatatoare, hiposecretoare, analgezice-antipiretice, vasoconstrictoare); trebuie justificate farmacodinamic şi individualizate pentru fiecare caz.
- Indicaţiile antitusivelor: tusea iritativă de diverse etiologii (gripă, faringită, traheită, tuse convulsivă etc).



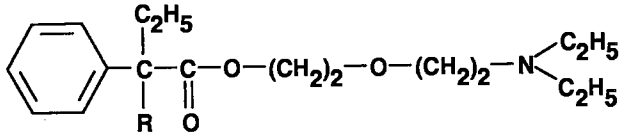
Codeina



Dextrometorfan



Clobutinol



Butamirat [R=-H]
Oxeladina [R=-C_2H_5]

Fig. IV.6. Structura chimică a unor antitusive centrale, opioide (codeină, dextrometorfan) şi neopioide (clobutinol, butamirat, oxeladină)

2.2. ANTITUSIVE CENTRALE OPIOIDE

(A se vedea Bazele farmacologice, la : Secţiunea I, Analgezice morfinomimetice)

CODEINA

Str. chim.: 3-metilmorfina: clorhidrat sau fosfat.

Fcin.:
- Bd. per os este medie (cca 50%); crescută faţă de morfină;
- biotransformare hepatică, prin demetilare (cca 10%) la morfină (metabolitul activ);
- difuzează prin placentă şi în laptele matern, putând produce deprimare şi dependenţă la noul născut şi sugar;
- eliminare urinară, predominant în formă inactivă;
- T1/2 este scurt (cca 3 h).

Fdin:
- efectul antitusiv apare la doze mai mici (15 mg) decât efectul analgezic (120 mg); efectul antitusiv se intensifică, cu creşterea dozelor, până la 60 mg;
- latenţa este de 2 h şi durata 4 – 6 h (p.o.);
- efectul antitusiv este de cca 3 ori mai slab ca cel al morfinei;
- efectul analgezic este de cca 12 ori mai slab ca cel al morfinei; dozele echiactive analgezice fiind respectiv 120 mg şi 10 mg (per os);
- diminuă secreţiile bronşice.

Ftox.:
- efect inhibitor al centrului respirator bulbar, de cca 3 ori mai slab comparativ cu morfina;
- constipaţie şi greaţă, numai la doze mari;
- creşte presiunea intrabiliară, consecinţă a spasmului sfincterului Oddi;
- convulsii, la copil;
- potenţial toxicomanogen redus; dezvoltă toxicomanie, după administrare prelungită.

Fepid.:

Prudenţă: la astmatici, emfizem pulmonar, insuficienţă respiratorie, putând accentua insuficienţa respiratorie; în insuficienţă hepatică; copii sub 5 ani (epurarea hepatică deficitară).

Fter. şi Fgraf.:

Este antitusivul cel mai frecvent utilizat şi luat ca referinţă, indicat în tusea uscată, iritativă.

Posologie, ca antitusiv: adult, 15–30 mg repetat la 4 – 6 h; copii peste 5 ani 0,2–0,3 mg/kg, la 6 – 8 h.

MORFINA

Fter.:

Indicaţie ca antitusiv, în mod excepţional: în tuse foarte intensă, refractară la alte antitusive şi însoţită de durere intensă (cancer pulmonar, fracturi de coaste, infarct pulmonar, pneumotorax, hemoptizie).

Atenţie: *Stupefiant!*

DEXTROMETORFAN

Fdin. :

Avantaje:

Efect antitusiv cu durată relativ medie (3 – 6 h).

Nu are acţiune analgezică.

Nu deprimă respiraţia şi motilitatea cililor respiratori.

Nu prezintă risc de dependenţă.

Ftox. şi Fepid.:
RA: deprimarea respiraţiei (la doze mari)
CI: insuficienţă respiratorie, insuficienţă hepatică; copii sub 2 ani.
Fter. şi Fgraf.:
Indicaţie: tuse uscată, iritativă.
Posologie p.o.: adult, 60–120 mg/zi în 4 – 6 prize; copii 2 – 12 ani, 15–60 mg/zi, în 4 – 6 prize.

2.3. ANTITUSIVE CENTRALE NEOPIOIDE

CLOFEDANOL

Fdin.:
Antitusiv aproape egal codeinei.
Latenţa scurtă, datorată unui efect anestezic local slab pe mucoasa faringiană, la administrare sub formă de soluţie.
Fter. şi Fgraf.:
Indicaţie: tuse neproductivă, iritantă.
Posologie: 25 mg de 3 – 4 ori/zi

CLOBUTINOL

Fcin.: absorbţie p.o. rapidă şi aproape totală; eliminare urinară în formă nebiotransformată şi ca metaboliţi; T1/2 plasmatic, lung (24 – 32 h).
Ftox. şi Fepid.:
RA: rar, reacţii alergice (urticarie, prurit, edem angioneurotic); dispnee; somnolenţă; anxietate halucinantă.
În supradozare: tremor, convulsii.
Atenţie! Efecte teratogene evidenţiate la animale.
CI: insuficienţă respiratorie, astm bronşic; tulburări neuropsihice; sarcină (primele 3 luni).
Prudenţă: activităţi ce necesită atenţie sporită (şoferi etc).
Interacţiuni: sinergism de potenţare a sedării, la asociere cu alcool şi deprimante SNC; sinergism în scăderea pragului convulsivant, la asociere cu antidepresive (de tip imipramină), teofilină etc.
Fter. şi Fgraf.:
Indicaţie: tuse neproductivă, iritativă.
Posologie p.o.: adult, 40–80 mg de 3 ori/zi; copii sub 12 ani, 10–40 mg de 3 ori/zi; durata tratamentului: max. 7 zile.
Atenţie! În insuficienţă renală şi hepatică se ajustează dozele.

BUTAMIRAT

Fcin.:
- absorbţie p.o. rapidă şi totală;
- biotransformare plasmatică şi hepatică la metaboliţi activi (acid 2 – fenilbutiric şi dietilaminoetoxietanol);
- legare de proteinele plasmatice în procent înalt (cca 95%), atât butamiratul, cât şi metaboliţii activi;
- T1/2 al butamiratului este mediu (cca 6 h) şi peste mediu pentru metaboliţii activi.

Fdin.:
- antitusiv cu eficacitate pronunţată;
- bronhodilatator.

Ftox. şi Fepid.:
Avantaj: RA fără importanţă (greaţă, diaree, eritem cutanat) şi cu frecvenţă redusă (cca 1%).
În supradozare: somnolenţă, hTA.
Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii: tuse acută, tuse convulsivă; profilaxia tusei, pre- şi postoperator.
Posologie p.o.: adult, 20–25 mg repetat de 4 ori/zi; copii sub 12 ani, 5–15 mg repetat de 3 ori/zi.

PENTOXIVERINA

Fdin.: antitusiv şi bronhodilatator.
Fter. şi Fgraf.:
Indicaţie: tuse neproductivă iritativă.
Posologie p.o. şi i.v.: adult, 20–40 mg de 2 – 3 ori/zi; copii, 10–20 mg de 2 – 3 ori/zi.

OXELADINA

Fdin.: antitusiv eupneic; durata efectului, cca 4 ore.
Avantaj: nu are acţiune deprimantă SNC şi nu provoacă somnolenţă.
Ftox. şi Fepid.:
Prudenţă: insuficienţă respiratorie, afecţiuni cardiovasculare.
Precauţii: monitorizarea funcţiei respiratorii şi activităţii cardiovasculare (la administrare intensivă).
Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii: tuse neproductivă iritativă, tuse spasmodică, tuse convulsivă.
Posologie p.o.: adult, 30–50 mg/zi; copii până la 15 ani 10–30 mg/zi (10 mg/10 kg/zi.).

3. EXPECTORANTE

3.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE ŞI FARMACOLOGICE

3.1.1. Baze fiziopatologice

Secreţia bronşică
Este rezultatul activităţii celulelor mucoase şi seroase ale glandelor bronşice.
Conţinut: apă 95 %, electroliţi, mucus, transsudat.
Mucusul conţine:
- glicoproteine acide 40 % (acid sialic, sulfamucină);
- glicoproteine neutre 60 % (fucomucină).

Transudatul conţine: Ig G şi Ig A.
Glicoproteinele:
- sunt legate între ele prin punţi electrofizice şi chimice (van der Waals, hidrogen, ionice, disulfidice, calciu);
- cu apa formează gel vâscos, cu rol de menţinere a umidităţii mucoasei şi de apărare contra agenţilor mecanici, chimici, bacterieni;
- sunt solubile şi vâscozitatea lor scade în mediu slab alcalin.

Reglarea activităţii secretorii a aparatului respirator este controlată de un centru mucokinetic aflat în bulb.
Clearance-ul traheobronşic este asigurat de mişcarea pendulară a cililor mucoasei respiratorii.
Mucoasa respiratorie traheobronşică are un epiteliu pseudostratificat, columnar, ciliat.

Cilii asigură printr-o mişcare pendulară, transportul continuu al filmului de secreţie mucoasă bronşică, spre faringe, de unde este înghiţită inconştient.

Acetilcolina stimulează producerea de mucus.

Influenţarea activităţii cililor:

- stimulează cilii (teofilina, beta-adrenomimeticele);
- inhibă cilii (anticolinergicele).

Ciliotoxice sunt: fumul de ţigară şi alcoolul.

Patologie

În stări patologice, vâscozitatea mucusului creşte, mucusul devine aderent şi îngreunează clearance-ul traheobronşic asigurat de mişcarea pendulară a cililor mucoasei respiratorii , transformându-se în factor iritativ, declanşator al tusei.

Sputa este produsul evacuat din căile respiratorii prin tuse.

Expectoraţia este acţiunea de eliminare voită a sputei.

Sputa conţine: secreţie mucoasă bronşică, exsudat patologic, celule (microorganisme, leucocite), salivă, secreţie nazală.

Infecţiile respiratorii mai ales cele virale provoacă scăderea de mucus, urmată la 24 ore de necroză, cu descuamarea celulelor ciliate.

3.1.2. Definiţie

Expectorantele produc fluidificarea sputei, prin:

- mărirea secreţiei glandelor bronşice;
- modificarea proprietăţilor fizico-chimice ale secreţiei vâscoase;
- stimularea mecanismelor de eliminare a sputei (mişcările cililor, peristaltismul bronhiilor).

Fluidicarea sputei are consecinţe:

- uşurarea eliminării sputei;
- deblocarea cililor, cu favorizarea activităţii lor pendulare;
- eliberarea celulelor glandulare, cu îmbunătăţirea activităţii lor.

3.1.3. Clasificare

Funcţie de mecanismele de acţiune:

- secretostimulante;
- bronhosecretolitice.

A) SECRETOSTIMULANTE (acţiune stimulantă asupra glandelor bronşice):

- mecanism mixt (direct şi reflex);
- mecanism reflex.

A1) Secretostimulante prin mecanism mixt:

- Sunt substanţe volatile (săruri de amoniu) şi sublimabile (benzoat de sodiu, ioduri, derivaţi de gaiacol ca guaifenesina şi gaiacolsulfonat de potasiu), produse vegetale expectorante (species pectorales, ceai pectoral, ceai antibronşitic);
- Sunt administrate per os şi se elimină la nivelul glandelor bronşice, stimulând secreţia apoasă a glandelor traheobronşice, alcalinizând secreţia şi fluidificând-o (mecanism direct);
- Produc iritaţia nespecifică a receptorilor din mucoasa gastrică, declanşând un reflex vago-vagal, cu stimularea vagală a secreţiei glandelor bronşice (mecanism reflex);
- Iritaţia gastrică, însoţită de hipergastralgii, le CI în ulcer gastroduodenal.

A2) Secretostimulante, prin mecanism reflex:

- Sunt substanţe iritante pentru receptorii din mucoase (ipeca şi saponine din specii de Primula, Saponaria, Senega);
- Sunt administrate per os şi acţionează iritant nespecific pe receptorii mucoasei gastrice, declanşând prin reflex vago-vagal, stimularea secreţiei bronşice.

B) BRONHOSECRETOLITICE (acţiune de fluidificare directă asupra secreţiei bronşice):

Sunt administrate fie local în aerosoli, fie per os.

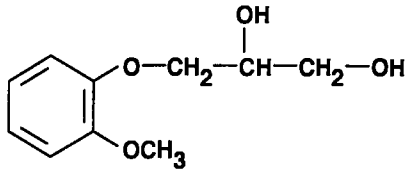
Mecanismele de acţiune bronhosecretolitică posibile:

- mecanism biochimic;
- mecanism chimic;
- mecanism fizico - chimic.

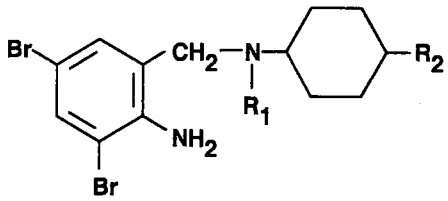
B1) Bronhosecretolitice, prin mecanism biochimic: enzime proteolitice (tripsina, afachimotripsina, streptokinaza, streptodornaza, dornaza alfa = dezoxiribonucleaza);

B2) Bronhosecretolitice, prin mecanism chimic: mucolitice (modificare a structurii glicoproteinelor din mucină): acetilcisteina, carbocisteina, mesnum, erdostein şi mecanism mucoregulator (modificare a compoziţiei mucinei): bromhexina, ambroxol;

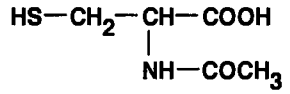
B3) Bronhosecretolitice, prin mecanism fizico – chimic de reducere a tensiunii superficiale (desfac legăturile electrofizice ale mucoproteinelor): agenţi tensioactivi (tiloxapol).



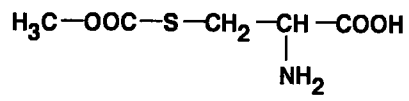
Guaifenesina



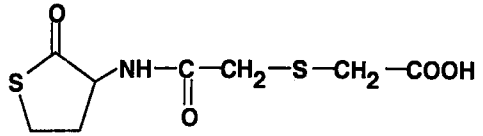
Bromhexina [$R_1 = -CH_3$; $R_2 = -H$]
Ambroxol [$R_1 = -H$; $R_2 = -OH$]



Acetilcisteina



Carbocisteina



Erdosteina

Fig. IV.7. Structurile chimice ale unor expectorante: secretostimulante (guaifenesina) şi bronhosecretolitice (acetilcisteina, carbocisteina, erdosteina, bromhexina, ambroxol)

3.1.4. Farmacoterapie

Indicaţia expectorantelor: în afecţiuni pulmonare (bronşite cronice, mucoviscidoză etc), cu secreţie bronşică scăzută, vâscoasă şi aderentă, care nu poate fi eliminată şi reprezintă atât un factor iritativ declanşator al tusei, cât şi un factor favorizant al proceselor infecţioase şi inflamatorii.

Asocieri, preferabil nu fixe (într-un produs tipizat):
- cu antibiotice sau chimioterapice, în infecţii medii sau grave;
- cu antitusive, în tuse intensă, chinuitoare; dozele de antitusive alese trebuie să diminue tusea, dar să nu inhibe total reflexul tusei, caz în care este împiedicată expulzarea sputei infectate; aceste doze variază de la caz la caz şi de aceea produsele cu asocieri fixe nu sunt larg utilizabile.

Metodă terapeutică nemedicamentoasă, cu valoare expectorantă este hidratarea secreţiilor bronşice, prin:
- inhalare de vapori de apă calzi sau aerosoli dintr-o soluţie de NaCl izotonă sau hipertonă;
- ingestie de apă, 3 l / 24 ore.

3.2. SECRETOSTIMULANTE

Farmacodinamie:
- cresc şi fluidifică secreţia glandelor traheobronşice;
- stimulează motilitatea cililor mucoasei şi peristaltismul bronşic, favorizând clearance-ul bronşic.

Farmacoterapie şi Farmacografie:
Eficacitatea este modestă. Se utilizează asociate în preparate tipizate.

SĂRURILE DE AMONIU
(Clorură, acetat; licoare amoniacală anisată)

Fcin.:
- biotransformare: amoniul în uree; acetatul intră în circuitul metabolic.

Fdin.:
- efect stimulator SNC;
- *NH4 Cl este diuretic şi acidifiant*;

Ftox. şi Fepid.:
La doze mari,
- iritaţie gastrică până la vomă şi epigastralgii;
- stimulare SNC până la convulsii.

CI: ulcer gastroduodenal; epilepsie; intoxicaţie amoniacală, uremie.

Fter. şi Fgraf.: bronşite acute şi subacute; 300 mg de 4 – 5ori/zi.

BENZOAT DE SODIU

Ftox. şi Fepid.:
Iritant gastric, prin acidul benzoic rezultat în mediu acid; epigastralgii, colici abdominale.

CI: gastrită.

Fter.: traheo-bronşită acută.

IODURI
(de Na, K)

Fcin.:
- distribuţie selectivă în tiroidă;
- eliminare pe mai multe căi: renal, salivă, suc gastric, bilă, secreţie sudorală.

Fdin.:
- efecte de hipertiroidie (activează procesele catabolice proteice).

Ftox. şi Fepid.:
- potenţial alergizant;
- tireotoxicoză;
- fenomene de iodism (congestia mucoasei nazale, laringită, conjunctivită, erupţii acnei-forme);
- soluţiile concentrate sunt iritante gastrice.

CI:
- sensibilizare la iod;
- hipertiroidie;
- stări congestive pulmonare acute;
- ulcer gastroduodenal;

Prudenţă în sezonul rece şi la copii.

Fter. şi Fgraf.: bronşită cronică, bronşită astmatiformă; 300 mg de 4 ori/zi.

GUAIFENESINA

Str. chim.: glicerilgaiacol.

Fdin.:
- expectorant;
- sedativ; *miorelaxant*.

Ftox.şi Fepid.:
- iritaţie gastrică;
- la doze mari: paralizia muşchilor striaţi începând cu membrele posterioare şi sfârşind cu oprirea respiraţiei; somnolenţă.

CI:
- ulcer gastro-duodenal;
- miastenie;
- conducători auto; copii sub 5 ani.

Fter. şi Fgraf.: bronşite, traheite, laringite acute şi cronice; adult, 100–200 mg de 4 – 6 ori/zi; copii (peste 5 ani), 5–25 mg de 3 ori/zi.

3.3. BRONHOSECRETOLITICE

Bronhosecretoliticele acţionează direct asupra secreţiei traheobronşice, fluidificând-o şi ameliorându-i proprietăţile rheologice, cu favorizarea transportului (clearance-ului) mucociliar.

- Mucoliticele reprezintă grupa de bronhosecretolitice utilizată în mod obişnuit.
- Enzimele proteolitice (administrate inhalator) au eficacitate mare în fluidificarea secreţiilor traheobronşice vâscoase şi purulente, din infecţiile bronhopulmonare, dar au acţiune iritantă pronunţată (provocând faringită, laringită, eritem cutanat) şi sunt indicate limitat. Dornaza alfa (dezoxiribonucleaza) este indicată în mucoviscidoză (disfuncţie genetică a glandelor exocrine, cu creşterea vâscozităţii secreţiilor mucoase bronşice şi digestive şi evoluţie spre fibroză chistică a plămânilor şi pancreasului) şi fibroză chistică pulmonară.
- Agenţii tensioactivi (tip tiloxapol), administraţi inhalator, au eficacitate redusă.

ACETILCISTEINA

Str. chim.: acid acetilamino-2 mercapto-3 propionic; soluţia este uşor oxidabilă, prin oxidare devenind roz, fără pierderea efectului mucolitic.

Mecanismul acţiunii mucolitice: prin gruparea reducătoare sulfhidrică (tiol), reduce legăturile disulfidice din mucoproteine; efect mucolitic intens la pH slab alcalin (pH > 7,5).

Ftox. şi Fepid.:
- bronhospasm;
- asfixie prin umplerea bronhiilor cu secreţia fluidificată, la pacienţii cu expectoraţie redusă;

Prudenţă la astmatici (asociere cu bronhodilatatoare). CI: criza de astm bronşic.

Asocieri interzise: eritromicină, tetraciclină.

Aparatele utilizate pentru administrare: din sticlă, plasic, oţel (interacţionează cu fier, cupru, cauciuc).

Fter.:
- afecţiuni bronhopulmonare acute şi cronice cu hipersecreţie obstructivă, BPCO, mucoviscidoză;
- în laborator, pentru fluidificarea sputei în scopul examenului microbiologic.
- *antidot: intoxicaţie cu paracetamol*; uropatie indusă de tratamentul cu ciclofosfamidă.

Fgraf.:

Posologie:
- Per os, *adult*, 200 mg de 2 – 3 ori/zi (max. 600 mg/zi în tratamentul scurt de max. 7 zile şi max. 400 mg/zi pe durată lungă de max. 6 luni); *copii* până la 14 ani, 50–200 mg de 2 – 3 ori/zi;
- Inhalator, aerosoli, 200–300 mg de 1 – 4 ori/zi, timp de 5 – 10 zile;
- Instilaţii (intratraheal, endobronşic, ocular) şi lavaj (endoauricular etc) 150-300 mg o dată, repetat de 1 – 4 ori/zi;
- Inj., i.m. profund sau i.v. lent, *adult*, 300 mg o dată, repetat de 1 – 2 ori/zi; *copii* mici 150 mg o dată;
- Inj., perfuzie i.v. (antidot în intoxicaţia cu paracetamol), diluat (cu sol. glucoză 5% v/v = 1/1), iniţial 150 mg/kg (în 15 min.), apoi o doză de întreţinere de 50 mg/kg la fiecare 4 ore, timp de 72 ore.

CARBOCISTEINA

Fcin.:
- absorbţie p.o. rapidă, dar Bd. mică (< 10%), datorită primului pasaj intestinal şi hepatic înalt;
- acumulare la nivelul ţesutului bronhopulmonar;
- eliminare urinară, nebiotransformată şi ca metaboliţi;
- T1/2 scurt (aprox. 2 h).

Ftox. şi Fepid.: reacţii de intoleranţă digestivă (greaţă, gastralgii, diaree).

Prudenţă: ulcer gastroduodenal.

Fter. şi Fgraf.: mucolitic mucoregulator indicat în afecţiuni bronhopulmonare acute.

Posologie p.o.: adult, 750 mg de 3 ori/zi; copii, în funcţie de vârstă, max. 100 mg de 2 – 3 ori/zi.

BROMHEXIN

Str. chim.: derivat de ciclohexilmetilamină, derivat sintetic de la vasicină, alcaloid din specia Adhatoda vasica. *Se degradează la lumină.*

Fcin.:
- Bd. p.o. foarte redusă (sub 20%) datorită efectului înalt al primului pasaj hepatic;
- legare de proteinele plasmatice înaltă (90 – 99%);

- biotransformare la *ambroxol, metabolit activ*;
- eliminare urinară, predominant ca metaboliţi conjugaţi, inactivi;
- T1/2 lung (12 – 24h).

Mecanismul acţiunii mucolitice: stimulează activitatea lizozomilor, crescând secreţia enzimelor ce hidrolizează mucopolizaharidele. Are şi mecanism mucoregulator, modificând compoziţia mucinei în sensul creşterii sintezei de sialomucine acide, prin stimularea sialtransferazei.

Fdin.:
- mucolitic mucoregulator
- ameliorează clearance-ul muco-ciliar;
- creşte IgA şi IgG, în parenchimul pulmonar.

Ftox. şi Fepid.:
- iritaţie gastrică;
- bronhospasm (după aerosoli).

Prudenţă la astmatici (asociere cu bronhodilatatoare).

CI: în ulcer gastroduodenal.

Fter. şi Fgraf.: traheobronşite acute şi cronice; postoperator.

Posologie p.o.: adult, 8–16 mg de 3 ori/zi; copii până la 14 ani, 1–8 mg de 3 ori/zi.

AMBROXOL

Str. chim.: metabolit demetilat şi hidroxilat al bromhexinei; clorhidrat.

Fcin.:
- absorbţie p.o. rapidă şi aproape totală, dar Bd. este redusă (la aprox. 1/3), datorită primului pasaj hepatic;
- legare de proteinele plasmatice în procent mare (în medie 85%);
- difuzează în LCR, în laptele matern şi prin placentă;
- concentraţiile în ţesutul pulmonar sunt mai mari decât în plasmă (după administrare injectabilă);
- eliminare urinară majoritară sub formă de metaboliţi;
- T1/2 plasmatic al ambroxolului este peste mediu (6 – 12 h), dar T1/2 plasmatic al ambroxolului şi metaboliţilor este lung (aprox. 22 h);
- clearance-ul hepatic al ambroxolului este redus (în medie cu 30%) în afecţiunile hepatice;
- semiviaţa eliminării metaboliţilor este prelungită în insuficienţa renală.

Fdin.:
- mucolitic mucoregulator;
- stimulant al secreţiei de surfactant pulmonar, fiind util în profilaxia sindromului de detresă respiratorie la nou-născut.

Efectul (per os) are latenţă de 30 minute şi durată relativ lungă (6 – 12 h).

Ftox. şi Fepid.:

RA (rar):
- reacţii de intoleranţă gastrointestinală (epigastralgii, diaree);
- reacţii alergice (mai frecvent la indivizii atopici);
- bronhospasm (cu precădere la astmatici, în administrare inhalatorie).

CI: sarcină (primele 3 luni). Prudenţă: ulcer gastroduodenal.

Precauţii: administrare după masă, cu lichide.

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţii: boli respiratorii acute şi cronice, episoade acute ale bronhopneumopatiilor cronice obstructive (BPOC).

Posologie p.o.: adult, 90 mg/zi în 3 prize; copii, 15–45 mg/zi în 3 prize.

După 14 zile, dozele pot fi reduse la jumătate.

Interacţiuni:

Administrarea concomitentă de ambroxol şi antibiotice (amoxicilină, cefuroxim, eritromicină, doxiciclină) creşte concentraţia pulmonară a antibioticului.

4. SURFACTANŢII PULMONARI

4.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

Surfactantul pulmonar este un agregat macromolecular cu proprietăţi tensioactive, care formează un film lichid la suprafaţa epiteliului alveolar. Este denumit şi factor antiatelectazic, deoarece previne atelectazia pulmonară. Atelectazia (gr. ateles = incomplet; ektasis = dilataţie) este colabarea (turtirea) alveolelor pulmonare în lipsa aerului pulmonar.

Compoziţia biochimică a surfactantului pulmonar: fosfolipide (90%), lipide neutre şi proteine. Componenta activă, cu proprietăţi tensioactive, este: dipalmitoilfosfatidilcolina. Proteinele specifice (SP–A, SP–B şi SP–C) au rol în dispersarea, adsorbţia şi orientarea fosfolipidelor în filmul tensioactiv.

Funcţiile fiziologice ale surfactantului pulmonar, consecutive reducerii tensiunii superficiale la suprafaţa epiteliului alveolar:

- facilitează deschiderea alveolelor şi expansiunea pulmonară în inspiraţie, împiedicând astfel colabarea alveolară şi colapsul pulmonar la sfârşitul expiraţiei;
- se opune exudatului alveolar (trecerea serului sanguin din capilare în spaţiul interstiţial şi apoi în cavitate alveolară);
- emulsionează corpii străini inhalaţi, favorizând fagocitarea acestora.

În viaţa intrauterină, surfactantul pulmonar atinge nivelul fiziologic în săptămâna a 34–a (8 ½ luni). Astfel că, la nou–născuţii prematuri, surfactantul nu este funcţional. La adult, surfactantul pulmonar urmează un ciclu metabolic (formare şi degradare) cu un timp de înjumătăţire de 48 ore.

Tensiunea de suprafaţă la nivelul epiteliului alveolar este în mod normal de aproximativ 10 ori mai redusă decât trebuie să fie, din punct de vedere teoretic, pentru o interfaţă apoasă.

Patologia absenţei surfactantului pulmonar:

- sindromul de detresă respiratorie la nou – născut (boala membranelor hialine) manifestat clinic printr-un sindrom de insuficienţă respiratorie cu mortalitate înaltă post-partum;
- plămânul de şoc.

4.2. BAZE FARMACOLOGICE

4.2.1. Clasificare

Clasificarea medicamentelor utile în profilaxia sindromului de detresă respiratorie, în funcţie de mecanism:

A. Medicamente stimulante ale formării: corticosteroizi + bromhexin (sau ambroxol)

Sunt medicamente care, administrate la gravidă, pot grăbi formarea surfactantului pulmonar la fetus, în situaţie de avort iminent.

B. Medicamente de substituţie a deficitului de surfactant pulmonar: surfactanţi naturali sau artificiali.

Sunt preparate cu surfactanţi pulmonari naturali sau artificiali, care, administrate profilactic la nou–născutul prematur (săptămânile 25 – 29), prin instilaţie intratecală, post–partum în prima oră şi repetat în primele 5 zile de viaţă, pot substitui surfactantul fiziologic şi pot reduce mortalitatea.

Clasificarea preparatelor cu surfactanţi pulmonari, în funcţie de origine:

- Naturale: surfactant uman natural, din lichidul amniotic;
- Naturale modificate, din extracte pulmonare:
  - de la bovine (beractant);
  - de la porcine (poractant alfa);
- Artificiale: pumactant conţinând colfosceril palmitat (dipalmitoilfosfatidilcolina).

4.2.2. Farmacodinamie

Acţiunile farmacodinamice ale surfactanţilor pulmonari medicamentoşi:

- corectarea cineticii ventilaţiei pulmonare, în sensul uşurării inflaţiei (pătrunderii aerului) şi încetinirii deflaţiei (expulziei aerului) pulmonare;
- echilibrarea inflaţiei pulmonare prin evitarea expansiunii exagerate a alveolelor mari pe seama atelectaziei (colapsului) alveolelor mici.

Efectele clinice la nou–născuţii cu imaturitate pulmonară:

- creşterea oxigenării (în câteva minute);
- scăderea necesităţii respiraţiei artificiale (în câteva ore).

4.2.3. Farmacotoxicologie şi Farmacoepidemiologie

RA: hemoragie intrapulmonară, în primele zile de la naştere (frecvenţa 2– 4%; creşte cu gradul de imaturitate a nou–născutului), apnee după extubare, tulburări cardiovasculare (bradicardie, vasoconstricţie, paloare sau hTA).

C.I.: hipersecreţie bronşică.

Precauţii:

- reglarea ventilaţiei mecanice corespunzător efectelor surfactantului pulmonar de substituţie, pentru prevenirea unor efecte secundare ale tensioactivităţii (hiperoxigenare, supradistensia plămânilor, pneumotorax, emfizem pulmonar);
- aspiraţie în caz de reflux în tubul intratraheal.

4.2.4. Farmacoterapie

Indicaţiile preparatelor cu surfactanţi pulmonari de substituţie:

- profilactic, la nou–născuţi prematuri sau nou–născuţi cu greutate foarte mică (sub 1250 – 1350 g) şi risc ridicat de sindrom de detresă respiratorie;
- curativ, la nou–născuţi cu sindrom de detresă respiratorie manifest, confirmat radiologic, şi aflaţi în necesitate de respiraţie artificială.

4.2.5. Farmacografie

Forma farmaceutică şi calea de administrare: suspensie administrată intratraheal prin instilare în partea inferioară a traheei, prin sonda de intubaţie şi sub ventilaţie mecanică.

Posologie: 100–200 mg/kg.

5. ANALEPTICE RESPIRATORII

A se vedea la Secţiunea III: Nicotinomimetice şi Secţiunea I: Stimulante bulbare.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. *** - Agenda Medicală 2003, Edit. Medicală, Bucureşti, 2003.
2. *** - Agenda Medicală 2004, Ediţia de buzunar, Bucureşti, 2004.
3. Chesnut M.S., Prendergast Th. J., Stauffer Y.L. – Astmul bronşic, în: Tierney L.M., Mc Phee St. J., Papadakis M. A., Current Medical Diagnosis and Treatment, McGraw Hill, Intern. Ed., New York, 2001, (Ed. în lb. rom. 2001), 211-221.
4. Dahlen S.E. – A new class of controller in asthma, the antileukotrienes, Eur. Resp. J., 1998, 8, 184 – 189.
5. Hay D.W., Torphy T.J., Undem B.J. – Cysteinyl leukotrienes in asthma: old mediators up to new tricks. Trends Pharmacol. Sci., 1995, 16: 304 – 309.
6. Jarvis B., Markham A. – Montelukast: a review of its therapeutic potential in persistent asthma. Drug, 2000, 59, 891 – 928.
7. Jones T.R., Labelle M., Belley M. et al. – Pharmacology of montelukast sodium (Singulair), a potent and selective leukotriene D_4 receptor antagonist. Can. J. Physiol. Pharmacol., 1995, 73, 191 – 201.
8. Kemp J.P., Kemp J.A. – Management of asthma in children, American Familiy Physician, 63, 7, 1341 – 1348, 2001.
9. Leff AR and the Antileukotriene Working Group – Asthma 2000 consensus statement: The role of antileukotrienes in clinical practice. Parsippany N.J.: Discovery International, 1999.
10. Leimgruber A., Sauty A., Spertini F. – Allergie et immunologie: 2. Antileucotriènes – du nouveau? , Méd. et Hyg., 2001, 2329, 9-17.
11. Lofdahl C.G., Reiss T.F., Laff J.A. et al – Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic pacients. Br. Med. J., 1999, 319, 87 – 90.
12. Lynch K.R., O'Neill G.P., Liu Q et al. – Characterization of the human cysteinyl leukotriene Cys LT_1 receptor. Nature, 1999, 399, 789 – 793.
13. Malmstrom K., Rodriguez – Gomez G., Guerra J. et al. – Oral montelukast, inhaled beclomethasone and placebo for chronic asthma. A randomized, controlled trial. Montelikast/Beclomethasone Study Group. Ann. Intern. Med. 1999, 130, 487 – 495.
14. Mutschler E., Derendorf H. – Respiratory Tract, Chap. 4, in: Drug Actions, Basic Principles and Therapeutic Aspects, Medpharm Sci. Publ., Stuttgart, 1995, p. 399-412.
15. Mutschler E., Derendorf H. – Surfactant in: Drug Actions, Medpharm Sci. Publ., Stuttgart, 1995, p. 411.
16. Mycek M. J., Harvey R. A., Champe P. C. - Medicamente cu acţiune la nivelul aparatului respirator, cap. 22, în Lippincott's Illustrated Pharmacology, Ed. a 2-a, Lippincott-Williams&Wilkins Publ., New Zork, 1997 (Ed. în lb. rom., 2000), 217-223.
17. National Asthma Education and Prevention Program, National Heart, Lung and Blood Institute. Practical guide for diagnosis and management of asthma. NIH publication no. 97–4053.,Bethesda, Md., 1997.
18. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. National Institute of Health Pub No. 97 – 4051, Bethesda, MD, 1997; cit. în Tierney L.M., McPhee St.J., Papadakis M.A., 2001, cap. 9, 214.
19. Page C.P. – Recent advances in our understanding of the use of theophylline in the treatment of asthma, J. Clin. Pharmacol., 1999, 39, 237 – 240.
20. Popescu F.D. – Farmacologia moleculară şi celulară a corticosteroizilor şi beta – 2 agoniştilor inhalatori, Ed. Sitech, 2000.

21. Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M. – The Respiratory System, in: Pharmacology Chap. 19, Churchill Livingstone, London, 1999, 338-357
22. Stoicescu I.P., Strâmbu I. – Antileucotrienele, o nouă clasă de medicamente eficace în tratamentul astmului, UPDATE Medical, 1999, 3, 122 – 124.
23. Stroescu V. – Surfactantul pulmonar în Stroescu V., Bazele farmacologice ale practicii medicale, Edit. Medicală Buc., 2001, p. 517 – 521.
24. Sullivan P., Bekir S., Jaffar Z., Page C., Jeffery P., Costello J. – Anti-inflammatory effects of low – dose oral theophylline in atopic asthma, The Lancet, 1994, 343, 8904, 1006 – 1008.
25. Undem B. J., Lichtenstein L. M. – Drugs Used in the Treatment of Asthma, Chap. 28, in: Goodman & Gilman's, The Pharmacological basis of Therapeutics, Tenth ed., Mc Graw-Hill, International Ed., 2001, p. 733-755
26. Undem B. J., Lichtenstein L. M. – Leukotriene – Receptor Antagonists and Leukotriene-Synthesis Inhibitors, Chap. 28, in: Goodman & Gilman's, The Pharmacological basis of Therapeutics, Tenth ed., Mc Graw-Hill, International Ed., 2001, p. 740-742
27. Undem B. J., Lichtenstein L. M. – Theophylline, Chap. 28, in: Goodman & Gilman's, The Pharmacological basis of Therapeutics, Tenth ed., Mc Graw-Hill, International Ed., 2001, p. 743-747
28. Ungureanu G. – Astmul bronşic în: Ungureanu G. şi Covic M., Terapeutică medicală, Ediţia a 2-a, Edit. Polirom, Iaşi, 2000, 1 – 14

V. FARMACOLOGIA APARATULUI CARDIOVASCULAR

Secțiunea

1. MEDICAȚIA INSUFICIENȚEI CARDIACE

1.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE ŞI FARMACOLOGICE

1.1.1. Baze fiziopatologice

Mușchiul inimii (miocardul) este constituit din două tipuri de țesuturi:
- *țesut contractil* (atrii, ventricule);
- *țesut excitoconductor* (nodul sinoatrial, nodul atrioventricular, fasciculul atrioventricular His, rețeaua Purkinje).

1.1.1.1. Proprietățile miocardului

Proprietățile fiziologice ale miocardului sunt corelate cu cele două tipuri de țesuturi miocardice şi anume:
- miocardul contractil caracterizat prin excitabilitate (funcția batmotropă), tonicitate (funcția tonotropă) şi contractilitate (funcția inotropă);
- miocardul excitoconductor caracterizat prin ritmicitate (funcția cronotropă) şi conductibilitate (funcția dromotropă).

*a) **Excitabilitatea (funcția batmotropă)*** este capacitatea miocardului de a răspunde la un stimul, conform legii "tot sau nimic".

Excitabilitatea se modifică, pe parcursul ciclului cardiac.

Perioada refractară (timpul în care miocardul nu răspunde la un al doilea stimul) este compusă din două perioade:
- perioada refractară absolută (= durata contracției);
- perioada refractară relativă (= durata de relaxare), în care miocardul, având o excitabilitate scăzută, poate răspunde numai la un stimul de intensitate foarte mare.

*b) **Tonicitatea (funcția tonotropă)*** este proprietatea miocardului de a-şi menține tonusul funcțional, dependent de procesele metabolice şi nu prin mecanisme reflexe vegetative (ca în cazul altor mușchi).

*c) **Contractilitatea (funcția inotropă)*** este capacitatea miocardului de a se contracta, ca răspuns la stimuli; fiziologic, stimulii sunt ritmic porniți din nodul sinusal.

Forța de contracție şi debitul-bătaie depind de lungimea fibrelor miocardice, produsă de umplerea diastolică, la începutul perioadei contractile (= "legea inimii" Starling). Legea funcționează până la o anumită alungire a fibrelor miocardice, peste care forța de contracție şi debitul-bătaie scad.

*d) **Ritmicitatea (funcția cronotropă)** sau automatismul* cardiac reprezintă capacitatea miocardului de a se contracta ritmic, sub influența unor impulsuri formate în interiorul său; fiziologic aceste impulsuri se formează ritmic în nodul sinusal, ce se descarcă cu

frecvenţa cea mai mare (= 70 / min., la adult) şi imprimă frecvenţa contracţiilor cardiace, fiind denumit centrul de comandă (= "pacemaker").

Frecvenţa este crescută în diverse condiţii: hipertiroidism, efort, emoţie, febră.

*e) **Conductibilitatea (funcţia dromotropă)*** este proprietatea miocardului de a răspândi în toată masa sa, o excitaţie formată într-o porţiune; conductibilitatea este asigurată în principal de ţesutul conductor.

1.1.1.2. Reglarea vegetativă

SNV influenţează automatismul şi funcţiile miocardului, astfel:
- simpaticul stimulează; hiperfuncţia provoacă tahicardie şi creşterea forţei de contracţie cu creşterea debitului cardiac;
- parasimpaticul deprimă, provocând bradicardie.

1.1.1.3. Insuficienţa cardiacă (IC)

Frecvenţa IC este în creştere, fiind maximă la vârstnici.

1.1.1.3.1. Insuficienţa cardiacă. Mecanisme fiziopatogenice

Este caracterizată prin deficit de pompă cardiacă şi disfuncţie sistolică, cu incapacitate de a asigura cantităţile de sânge necesare ţesuturilor şi organelor.

Mecanismele fiziopatogenice implicate în disfuncţia sistolică pot fi:
- afectarea fibrelor miocardice (prin ischemie datorată bolii coronariene, dismetabolism energetic, factori cu acţiune inotrop negativă inclusiv medicamente, etc)
- supraîncărcare de presiune sau volum.

Consecinţele disfuncţiei sistolice şi diminuării debitului cardiac sunt:
- oboseală la efort;
- stază sanguină cu congestie, edeme, dispnee;
- declanşarea unor mecanisme compensatoare (de tip feedback).

Mecanismele compensatoare sunt reprezentate de:
- hipertrofia compensatorie a ventriculului *(remodelarea ventriculară);*
- mecanisme neuroendocrine.

Mecanismele compensatoare neuroendocrine declanşate sunt:
a) sistemul simpatic-catecolaminergic (---> tahicardie; creşterea tonusului vascular, inclusiv venos; creşterea presiunii de umplere ventriculară);
b) sistemul renină - angiotensină - aldosteron şi vasopresină (ADH) (---> vasoconstricţie, retenţie hidro-salină, creşterea volemiei, edeme);
c) eliberarea altor substanţe endogene cardiovascular active: dopamină, factor atrial natriuretic (ANF), prostaglandine (PGE2, PGF1alfa)

Intervenţia mecanismelor compensatoare este benefică la început, prin ameliorarea fluxului sanguin în organele vitale, dar în timp este dăunătoare, favorizând agravarea bolii.

1.1.1.3.2. Formele clinice ale IC

➢ **Insuficienţa cardiacă stângă:**
- cauzele pot fi leziuni ale ventriculului stâng, valvulopatii, HTA;
- manifestare prin tulburări în mica circulaţie (stază pulmonară, congestie, dispnee, astm cardiac, edem pulmonar acut = EPA, cianoză).

➢ **Insuficienţa cardiacă dreaptă:**
- cauzele pot fi valvulopatii, boli pulmonare cronice;
- manifestare prin tulburări în marea circulaţie (staze circulatorii de întoarcere, rinichi de stază cu albuminurie, stomac de stază cu greţuri şi vomă, hepatomegalie, edeme, exudate în cavităţile seroase).

➢ **Insuficienţa cardiacă globală** prezintă simptome de insuficienţă stângă şi dreaptă.

Insuficienţa cardiacă se poate manifesta: acut sau cronic.

1.1.1.3.3. Clasificarea funcţională a IC: clasele NYHA

Clasificarea introdusă de NYHA (New York Heart Association) se bazează pe criteriul capacităţii funcţionale şi cuprinde următoarele clase de IC cauzată de disfuncţia sistolică ventriculară stângă:

➢ Clasa I: asimptomatică (fără simptome şi fără reducerea activităţii fizice obişnuite);
➢ Clasa II: simptomatică (cu simptome ce determină o uşoară limitare a activităţii fizice obişnuite; de ex. dispneea în efort limitează viteza mersului şi forţează mersul şi urcuşul la pas);
➢ Clasa III: simptomatică (cu simptome ce determină o limitare importantă a activităţii fizice obişnuite; de ex. dispneea în activităţi uşoare ca spălat, îmbrăcat;
➢ Clasa IV: simptomatică, cu dispnee de repaus (cu simptome incluzând dispneea, la orice activitate şi chiar în repaus).

O nouă clasificare funcţională NYHA este completată cu o subclasificare a clasei III, astfel:
- Clasa I: asimptomatică;
- Clasa II/IIIa: simptomatică,
  - fără congestie miocardică;
  - cu congestie şi edem;
- Clasa IIIb: simptomatică, cu istoric recent de dispnee în repaus;
- Clasa IV: simptomatică, cu dispnee în repaus.

1.1.1.3.4. Elementele IC ce pot fi tratate medicamentos

- *deficitul de contracţie* (prin tulburări metabolice miocardice, ischemie miocardică);
- *tahicardia* (compensatoare);
- *postsarcina crescută* (rezistenţa vasculară arterială);
- *presarcina crescută* (creşterea volemiei şi tonusului venos, cu creşterea presiunii şi volumului telediastolic).

1.1.1.4. Şocul cardiogen

Şocul cardiogen este starea în care fluxul sanguin şi perfuzia cu sânge a ţesuturilor periferice sunt insuficiente pentru a susţine funcţiile vitale, datorită unei reduceri acute a debitului cardiac.

1.1.2. Clasificarea medicaţiei active în insuficienţa cardiacă

a) Clasificare, funcţie de elementele ameliorate:
- **Medicamentele inotrop pozitive**: stimulează forţa de contracţie şi ameliorează deficitul de pompă cardiacă (vezi punctele 1.2. şi 1.3.).
- **Inhibitorii enzimei de conversie (IEC) şi blocanţii receptorilor AT – 1 ai angiotensinei:**
  - reduc postsarcina (prin scăderea rezistenţei periferice);

- reduc presarcina, indirect, ca o consecinţă a scăderii retenţiei hidro-saline (prin diminuarea secreţiei aldosteronului);
- reduc tonusul simpatic (prin scăderea nivelului angiotensinei tisulare);
- reduc remodelarea ventriculară şi vasculară pe termen lung, cu consecinţă benefică în reducerea morbidităţii şi mortalităţii.

- **Vasodilatatoarele:** reduc postsarcina sau/şi presarcina, uşurând munca inimii.
- **Beta – blocantele** (bisoprolol, carvedilol, metoprolol):
  - reducerea frecvenţei cardiace;
  - reducerea remodelării (prin reducerea activităţii mitogenice a catecolaminelor);
  - reducerea RA produse de concentraţiile înalte de catecolamine (inclusiv apoptoza).
- **Diureticele:** elimină excesul de sare şi apă; scad volemia; reduc presarcina; scad excitabilitatea vasculară şi cardiacă.

b) Clasificarea vasodilatatoarelor, în corelaţie cu elementele ameliorate:
- *arteriolodilatatoare* (scad rezistenţa periferică şi reduc postsarcina);
- *venodilatatoare* (cresc capacitanţa venoasă şi reduc presarcina).

(A se vedea capitolele: Antihipertensive IEC, vasodilatatoare, beta – blocante şi Diuretice).

1.1.3. Farmacoterapia şi Farmacografia insuficienţei cardiace

1.1.3.1. Tratamentul în trepte al IC

Prevede:
1) Scăderea muncii inimii (oprirea fumatului, reducerea activităţii fizice, scăderea ponderală, tratarea HTA);
2) Regim hiposodat, restricţia apei;
3) Diuretice;
4) IEC sau blocanţi AT – 1;
5) Medicamente inotrop pozitive (digitalice);
6) Beta – blocante;
7) Vasodilatatoare utile în insuficienţa cardiacă.

- *Diuretice* de elecţie sunt tiazidele. În cazul edemelor persistente şi urgenţelor: furosemid.

Se monitorizează kaliemia. Hipokaliemia se compensează cu KCl sau diuretice hiperkaliemiante (amilorid, triamteren).

- *Medicamentele inotrop pozitive* utilizate uzual în insuficienţa cardiacă cronică gravă, cu deficit de pompă şi debit cardiac scăzut sunt glicozizii cardiotonici.

Utilizarea cronică a medicamentelor inotrop pozitive îmbunătăţeşte viaţa cardiacilor, însă nu prelungeşte semnificativ durata de viaţă, din următoarele cauze:
- suprasolicitarea inimii prin stimulare cu medicamente inotrop pozitive determină treptat moartea unui număr din miocite;
- efectul secundar aritmogen al medicamentelor inotrop pozitive influenţează negativ boala.

În insuficienţa cardiacă congestivă acută rezistentă la glicozizii cardiotonici, pot fi utile alte medicamente inotrop pozitive (de ex de tip amrinonă).

- *Arteriolodilatatoarele* se asociază în caz de HTA şi rezistenţă arterială periferică ridicată, pentru a reduce postsarcina.
- *Venodilatatoarele* se administrează în caz de stază venoasă (evidenţiată prin dispnee), în scopul reducerii presarcinii.

Obişnuit se administrează vasodilatatoare neselective, ce ameliorează atât postsarcina, cât şi presarcina.

În insuficienţa cardiacă acută, se administrează i.v.: furosemid (diuretic), digoxină (inotrop pozitiv), nitroglicerină (vasodilatator şi coronarodilatator), aminofilină (bronhospasmolitic, venodilatator, inotrop pozitiv), morfină (analgezic - sedativ, venodilatator).

TABELUL V.1.

Ghid de management farmacoterapeutic al IC cauzată de disfuncţia sistolică ventriculară stângă, în conformitate cu noua clasificare NYHA*, bazată pe simptome**

CLASA NYHA	*SIMPTOME*	*FARMACOTERAPIE*
I (context : HTA, postinfarct miocardic)	ASIMPTOMATIC	Inhibitor ECA Beta- blocant
II / IIIa	SIMPTOMATIC - fără congestie	Inhibitor ECA Beta- blocant
	SIMPTOMATIC - cu congestie şi edem	Diuretic Digoxina (dacă simptomele persistă)
IIIb	SIMPTOMATIC cu istoric recent de dispnee în repaus	Diuretic Inhibitor ECA Beta-blocant Digoxina
IV	SIMPTOMATIC cu dispnee în repaus	Diuretic Inhibitor ECA Spironolactona Digoxina

***NYHA (New York Heart Association)**

******(W.E. Chavey et al, Univ. of Michigan, Am. Fam. Phys. 2001, 64, 5, 769-74; 6, 1045-54 adaptat după: Retrieved 2001)

1.1.3.2. Ghid pentru managementul IC, cauzată de disfuncţia sistolică ventriculară stângă (bazat pe niveluri de evidenţă)*

- **INHIBITORII ECA (IEC) pot fi consideraţi o prioritate (medicaţie de primă linie), inclusiv în IC asimptomatică (clasa I NYHA), exceptând CI absolute. IEC reduc morbiditatea şi mortalitatea** (nivelul de evidenţă: A I).
- **BETA – BLOCANTELE nu mai sunt CI în IC, ci sunt indicate la toţi pacienţii în stadiile stabile II, III şi IV NYHA, exceptând pe :**
  - **cei instabili hemodinamic, cei cu CI** (nivelul de evidenţă: A) ;
  - **cei cu dispnee de repaus** (nivelul de evidenţă: D).
- **ANTAGONIŞTII ALDOSTERONULUI (SPIRONOLACTONA) în dozaj de 25 mg zilnic, controlează simptomatologia, scad mortalitatea şi zilele de spitalizare, la pacienţii cu dispnee de repaus (clasa IV NYHA), fără insuficienţă renală avansată (creatininemia sub 2,5 mg / dl)** (nivelul de evidenţă: A).
- **DIURETICELE pot fi utilizate acut sau cronic, pentru tratarea supraâncărcării de volum** (nivelul de evidenţă: D).
- **DIGOXINA este indicată în insuficienţa cardiacă simptomatică :**
  - **refractară la tratamentul cu diuretice, inhibitori ECA şi beta-blocante,** pentru ameliorarea simptomelor şi scăderea ratelor de spitalizare (nivelul de evidenţă: A);
  - **cu dispnee de repaus sau istoric recent de dispnee de repaus** (nivelul de evidenţă: A);
  - **cu fibrilaţie atrială** (nivelul de evidenţă: A);

Digoxina are impact pe simptome şi ratele de spitalizare, dar **nu pe mortalitate.**

Numărul mare de medicamente poate fi o barieră pentru complianţa digoxinei şi poate antrena numeroase interacţiuni, cu modificarea concentraţiei plasmatice a digoxinei.

Beta – blocantele utilizate cu prudenţă, în asociere cu DIURETICE DE ANSĂ şi IEC, ameliorează prognosticul în IC cu simptomatologie moderată (nivel de evidenţă A I).

Spironolactona, asociată la tratamentul cu asociere de DIURETIC DE ANSĂ şi IEC, ameliorează prognosticul în IC severă (nivel de evidenţă A I).

Blocanţi AT – 1 pot fi utilizaţi în cazurile de intoleranţă la IEC.

* Nivelurile de evidenţă: A = studii controlate, randomizate; B = studii controlate, nerandomizate; C = studii observaţionale; D = opinia grupului de experţi.

Gradele nivelului de evidenţă: I = metaanaliză a studiilor de nivel A; II = studii de cohortă.

TABELUL V.2.

Ghid pentru posologia medicamentelor de elecţie în tratamentul IC*

MEDICAMENT	*DOZA DE START (mg/zi)*	*DOZA COMUNĂ sau DOZA ŢINTĂ (mg/zi)*
A. SCĂDEREA MORTALITĂŢII şi AMELIORAREA SIMPTOMELOR		
Inhibitori ECA		
Captopril	*6,25 x 3*	*12,5-50 x 3*
Enalapril	*2,5 x 2*	*10 x 2*
Lisinopril	*5*	*10-20*
Ramipril	*1,25*	*5*
Trandolapril	*1*	*4*
Antagonişti ai aldosteronului		
Spironolactona	*25*	*25*
Beta-blocante		
Bisoprolol	*1,25*	*10*
Carvedilol	*3,125 x 2*	*25-50 x 2*
Metoprolol tartrat	*12,5 x 2*	*50-75 x 2*
Metoprolol succinat	*12,5*	*200*
B. TRATAMENTUL SIMPTOMELOR		
Diuretice tiazide		
Hidroclorotiazida	*25*	*25-100*
Diuretice de ansă		
Bumetanid	*1*	*1-10 x 1-3*
Acid etacrinic	*25*	*25-200 x 1-2*
Furosemid	*40*	*40-120 x 1-3*
Torsemid	*20*	*20-200 x 1-2*
Inotrope cardiotonice		
Digoxin	*0,125*	*0,125-0,375*

(! Dozele ţintă sunt utilizate în studiile de mortalitate cu control placebo)

* (W.E. Chavey et all from Univ. of Michigan, Amer. Fam. Phys., 2001, 64, 5, 769-74; 6, 1045-54; adaptat după: Retrieved, 2001)

1.1.4. Definiţia medicamentelor inotrop pozitive

Medicamentele inotrop pozitive stimulează contractilitatea miocardului (forţa şi viteza de contracţie), fiind utile terapeutic în insuficienţa cardiacă (IC) şi în alte tulburări ce se manifestă cu deficit de pompă cardiacă (ca de ex. şocul cardiogen).

1.1.5. Mecanismul inotrop pozitiv

Mecanismul inotrop pozitiv se bazează pe creşterea în sarcoplasmă, a concentraţiei de ioni Ca^{2+}, necesară pentru procesul contracţiei.

Când conc. de Ca^{2+} liber în sarcoplasmă depăşeşte concentraţia de repaus celular, atunci ionii de Ca^{2+} se pot lega de troponina C formând complexul Ca^{2+} - troponină C. Acesta provoacă o modificare conformaţională a complexului de proteine reglatoare tropomiozină-troponină ce permite ca filamentele contractile de actină să gliseze printre filamentele contractile de miozină (cu consum de energie oferită de ATP). Se formează actomiozina şi se scurtează sarcomerul, fenomen responsabil de contracţia fibrei miocardice.

Medicamentele inotrop pozitive acţionează prin diferite mecanisme, care antrenează creşterea conc. de Ca^{2+} liber în sarcoplasmă, disponibil pentru mecanismele contracţiei.

1.1.6. Clasificarea medicamentelor inotrop pozitive

a) Clasificarea, funcţie de mecanismul de acţiune, la nivel molecular şi celular:

A - **Inhibitoarele pompei sarcolemice de Na^+ / K^+ (Na^+ / K^+ ATP-aza):** *glicozizi cardiotonici* (punctul 1.2.);

B - **Stimulatoarele receptorilor adrenergici beta-1:** *beta-1 adrenergice neselective şi selective* (punctul 1.3.1.);

C - Inhibitoarele fosfodiesterazei: *tip teofilină şi tip amrinonă* (punctul 1.3.2.).

A. Inhibitoarele Na^+ / K^+ ATP-azei sarcolemice cresc concentraţia ionilor Na^+ în sarcoplasmă şi stimulează schimbul ionic Na^+ / Ca^{2+} (ies 3 ioni Na^+ şi intră 1 ion Ca^{2+}); astfel cresc conc. de Ca^{2+} citoplasmatic, disponibil pentru mecanismul contracţiei.

B. Beta-1 adrenergicele activează receptorii beta-1 cardiaci şi stimulează adenilatciclaza membranară şi biosinteza de AMPc; cresc conc. de AMPc.

C. Inhibitoarele fosfodiesterazei inhibă metabolizarea AMPc şi cresc conc.de AMPc.

În miocard, creşterea conc. de AMPc antrenează mecanismele de creştere a conc. ionilor de Ca^{2+} citoplasmatic, disponibil pentru mecanismul contracţiei.

În muşchiul neted vascular, creşterea de AMPc antrenează mecanismele de relaxare şi vasodilataţie.

b) Clasificarea, funcţie de extinderea efectului stimulator cardiac:

I. Stimulatoare ale miocardului contractil şi inhibitoare ale miocardului excito-conductor: *glicozizii cardiotonici* (grupa A);

II. Stimulatoare ale întregului miocard (contractil şi excitoconductor): *beta-1 adrenergice şi inhibitoarele fosfodiesterazei* (grupele B şi C).

1.2. GLICOZIZI CARDIOTONICI (MEDICAMENTE INOTROP POZITIVE ŞI CRONOTROP NEGATIVE)

1.2.1. Proprietăţi fizico-chimice

Glicozizii cardiotonici sunt de natură vegetală, fiind obţinuţi din speciile: Digitalis (purpurea şi lanata), Strophantus (kombe, gratus, hispidus), Acocanthera ouabaio, Convallaria majalis, Heleborus niger.

Reprezentanţii:

- **digitoxina,** acetildigitoxina (Digitalis purpurea);
- **digoxina, lanatozid C, deslanozid** = desacetillanatozid C (Digitalis lanata); metildigoxina (semisintetic);
- **strofantina G (ouabaina), strofantina K** (Strophantus gratus şi kombe).

În terapeutică se utilizează în mod obişnuit glicozizii din speciile de *Digitalis (purpurea şi lanata),* de aceea glicozizii cardiotonici sunt denumiţi curent cardiotonice *digitalice.* Strofantinele sunt actualmente, puţin utilizate.

Structura chimică a glicozizilor cardiotonici cuprinde:

- aglicon (= genină sau genol) cu nucleu sterolic, legat la C17 de un ciclu lactonic nesaturat pentagonal,
- parte glucidică (din 1-4 oze diferite: glucoză, digitoxoză, cimaroză, ramnoză), legată de nucleul sterolic, în poziţia C3.

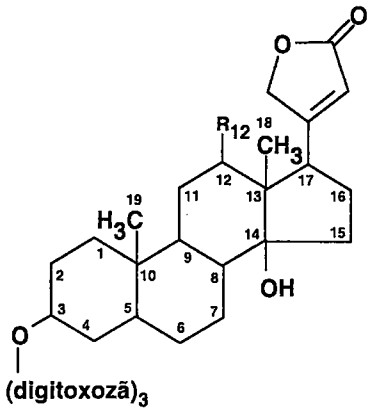
Relaţii structură chimică - profil farmacologic:

a) *Agliconul* în totalitate (nucleul sterolic + ciclul lactonic) imprimă acţiunea de tip cardiotonic.

Pe nucleul sterolic sunt grefate grupări oxidril, ce reduc liposolubilitatea agliconului şi funcţionează ca grupări distribuitoare, influenţând evoluţia farmacocinetică.

Numărul grupărilor -OH influenţează semnificativ profilul farnmacocinetic, cu repercursiuni importante asupra profilelor farmacodinamic şi farmacotoxicologic.. De exemplu: digitoxina are un singur -OH (în poziţia C14), iar digoxina are doi -OH (la C14 şi C12). Această mică diferenţă structurală face ca aceste două substanţe să fie clasificate în două grupe diferite de cardiotonice (cu latenţă şi durată lungă şi respectiv cu latenţă şi durată scurtă).

b) *Partea glucidică* creşte hidrosolubilitatea şi fixarea pe fibrele miocardice, crescând potenţa.



Digitoxina [R_{12}=—H]
Digoxina [R_{12}=—OH]

Fig. V.1. Structurile chimice ale principalelor glicozide cardiotonice

1.2.2. Farmacocinetica

Profilul farmacocinetic este determinat de gradul de polarizare şi lipofilia moleculei, care depind de rezultanta influenţelor reciproce dintre nucleul lipofil (sterolic) şi grupările hidrofile (ciclul lactonic, ozele, numărul de oxidrili).

Polaritatea şi hidrofilia cresc în ordinea: digitoxină, digoxină, strofantină.

Clasificarea, funcţie de profilul farmacocinetic:

- **Grupa digitoxinei** (digitoxina, acetildigitoxina);
- **Grupa digoxinei** (digoxina, deslanozid, lanatozid C);
- **Grupa strofantinei** (strofantinele).

a) **Grupa digitoxinei** are următoarele caracteristici:

- absorbţie digestivă (prin difuziune simplă) înaltă; atât p.o. cât şi intrarectal;
- legare de proteinele plasmatice şi tisulare, în procent mare (---> latenţă şi durată lungă);
- eliminare lentă cu posibilă acumulare;
- epurare predominantă prin biotransformare hepatică (*atenţie la insuficienţa hepatică!*);
- *latenţa şi durata de acţiune lungă.*

b) **Grupa digoxinei** se caracterizează prin:

- absorbţie digestivă medie;
- legare de proteinele plasmatice şi tisulare mijlocie ;
- epurare predominantă prin eliminare renală *(atenţie la insuficienţa renală!);*
- eliminare mai rapidă, ca grupul digitoxinei
- *latenţa şi durata de acţiune intermediară.*

c) **Grupa strofantinei** este caracterizată prin:

- absorbţie digestivă foarte mică (practic, nesemnificativă);
- legare de proteine, în procent foarte mic (---> latenţă şi durată scurte);
- eliminare rapidă, renală;
- *latenţa şi durata de acţiune scurtă.*

Căile de administrare, în conformitate cu aceste profile farmacocinetice, sunt:

- *p.o., grupa digitoxinei;*
- *i.v. (exclusiv), grupa strofantinei;*
- *p.o şi i.v., grupa digoxinei.*

Distribuţia în ţesuturi: preferenţial în miocard.

Biotransformarea hepatică, în două etape:

- desfacerea catenei glucidice şi epimerizare;
- glucurono- sau sulfoconjugare.

Biotransformarea este intensă pentru glicozizii liposolubili (de ex. digitoxina este epurată predominant prin biotransformare) ----> acumulare în insuficienţa hepatică.

1.2.3. Mecanism de acţiune

Mecanismul molecular şi celular de acţiune la nivel cardiac al glicozizilor cardiotonici este complex, mecanismul molecular primar antrenând o cascadă de mecanisme la nivel celular:

a) Mecanismul molecular primar: *inhibarea pompei membranare de sodiu - potasiu* (Na^+/ K^+ ATP-aza) ---> inhibă efluxul de Na^+ şi influxul de K^+ împotriva gradientelor de concentraţie şi creşte conc. ionului Na^+ intracitoplasmatic.

(A se vedea N.B. Cristea A.N., 1998: cap. 6)

b) Cascada de mecanisme moleculare secundare:
- stimularea schimbului Na^+ / Ca^{2+} cu influx de Ca^{2+} ---> creşte conc. ionului Ca^{2+} intracitoplasmatic;
- creşterea influxului de Ca^{2+}, prin canalele membranare lente, în sensul gradientului de concentraţie ---> creşte conc de Ca^{2+} intracitoplasmatic;
- favorizarea eliberării active a Ca^{2+}, din reticulul sarcoplasmic.

c) Activarea procesului contracţiei (efectul inotrop pozitiv): creşterea conc. ionului Ca^{2+} în sarcoplasmă este esenţială pentru procesul contracţiei; intensitatea contracţiei este în corelaţie directă cu mărimea conc. de Ca^{2+}.

În ultimă instanţă, acţiunea inotrop pozitivă a glicozizilor cardiotonici se datorează creşterii conc. ionului Ca^{2+} disponibil pentru mecanismul contractil.

1.2.4. Farmacodinamie

Acţiunile glicozizilor cardiotonici se pot sistematiza astfel:

a) Acţiuni cardiace
- directe, stimulatoare pe miocardul contractil (*efecte inotrop, batmotrop, tonotrop pozitive*) şi inhibitoare pe miocardul excitoconductor (*efecte cronotrop, dromotrop negative*);
- prin intermediul SNV (mecanism vagal cardioselectiv).

Efectul vagotrop creşte în ordinea: strofantină < digoxină < digitoxină.

b) Acţiuni extracardiace
- secundare acţiunii inotrop pozitive: creşterea debitului cardiac, scăderea TA, ameliorarea irigării şi oxigenării ţesuturilor, reducerea fenomenelor de stază, acţiune diuretică;
- independente de acţiunea cardiacă.

Efectele independente de acţiunea cardiacă sunt:
- Stimularea activităţii altor ţesuturi excitabile, respectiv a neuronilor şi muşchilor netezi (consecinţă a inhibării Na^+/K^+-ATPazei de la nivelul acestora), cu
  - stimularea unor segmente din SNC (centrii vagali, zona chemoreceptoare declanşatoare ZCD şi altele), manifestată prin greaţă, vomă şi rar dezorientare, halucinaţii (la vârstnici), agitaţie şi convulsii;
  - efecte gastrointestinale (prin mecanism central şi direct), ca greaţă, vomă, diaree;
  - efecte renale benefice, de scădere a reabsorbţiei tubulare de Na^+ (prin inhibarea Na^+/K^+-ATPazei renale) şi creşterea natriurezei;
- Reglarea activităţii SN Simpatic, cu reducerea tonusului nervos simpatic central şi scăderea nivelurilor plasmatice de NA (consecinţă a acţiunii directe a glicozizilor cardiotonici, de stimulare a baroreflexului carotidian, în IR);
- Scăderea nivelurilor plasmatice de renină, consecinţă a:
  - reducerii tonusului simpatic;
  - creşterii natriurezei în tubii renali distali.

1.2.4.1. Efectul inotrop pozitiv

Este *efectul principal*, pe care se bazează indicaţia terapeutică a digitalicelor, în insuficienţa cardiacă cronică, cu debit cardiac mult diminuat.

Constă în stimularea contracţiei (forţei şi vitezei de contracţie) a miocardului, în special a ventriculului stâng. Efectul este evident numai pe miocardul insuficient, nu şi pe miocardul normal.

Consecinţe cardiace utile: scurtarea sistolei şi prelungirea diastolei ventriculare; golirea şi umplerea mai bună a ventriculelor; îmbunătăţirea travaliului ventricular, cu creşterea debitului-bătaie şi consecutiv a debitului cardiac; reducerea tahicardiei reflexe cu reducerea consumului de oxigen al miocardului.

Parametrii hemodinamici extracardiaci sunt ameliorati prin efecte anterograde şi retrograde.

Efecte anterograde: creşterea vitezei de circulaţie a sângelui şi reducerea timpului de circulaţie; creşterea debitului coronarian; ameliorarea circulaţiei periferice, cu irigarea şi oxigenarea mai bună a ţesuturilor; creşterea fluxului sanguin renal şi a diurezei (efect diuretic) cu scăderea volemiei şi edemelor, în insuficienţa cardiacă însoţită de edeme; scăderea hiperaldosteronismului secundar insuficienţei cardiace; scăderea postsarcinii inimii.

Efecte retrograde: reducerea stazei pulmonare, cu ameliorarea hematozei şi înlăturarea dispneei; reducerea stazei hepatice şi hepatomegaliei; creşterea întoarcerii venoase şi scăderea presiunii venoase; diminuarea edemelor; reducerea presarcinei cardiace.

1.2.4.2. Efectul batmotrop pozitiv

Constă în scurtarea perioadei refractare a miocardului contractil, cu stimularea excitabilităţii.

Consecinţe nedorite: favorizarea apariţiei focarelor ectopice ventriculare generatoare de aritmii ectopice; ---> *efect proaritmic (aritmii bigeminate şi chiar fibrilaţie ventriculară), la doze mari.*

La dozele terapeutice, efectul proaritmic nu se manifestă, fiind în suficientă măsură contracarat de efectul batmotrop indirect negativ.

Efectul batmotrop indirect negativ este consecinţa scăderii excitabilităţii hipoxice a miocardului insuficient, ca urmare a ameliorării irigării şi oxigenării acestuia, de către digitalice.

1.2.4.3. Efectul tonotrop pozitiv

Constă în creşterea tonicităţii fibrelor miocardului contractil, cu scurtarea acestora.

Consecinţe utile: micşorarea volumului diastolic ventricular, cu îmbunătăţirea activităţii ventriculare (în conformitate cu legea inimii).

Efectul este evident nu numai pe miocardul insuficient, ci şi pe cel normal; la doze toxice, experimental, se produce oprirea inimii în sistolă.

1.2.4.4. Efectul cronotrop negativ

Constă în rărirea descărcărilor nodului sinusal (pacemakerului).

Consecinţe utile: reducerea tahicardiei reflexe (obositoare) din insuficienţa cardiacă şi tendinţă la bradicardie la doze mari.

Mecanismul are două componente:
- reducerea excitabilităţii nodului sinusal, ca urmare a îmbunătăţirii irigării şi oxigenării;
- mecanism vagal (antagonizat prin atropinizare).

La cardiaci cu tonus vagal scăzut şi tonus simpatic crescut (de ex. în tireotoxicoză), efectul cronotrop negativ al digitalicelor este redus. În acest caz, se pot asocia la digitalice: beta - blocante sau blocante ale canalelor de calciu.

1.2.4.5. Efectul dromotrop negativ

Constă în prelungirea perioadei refractare a ţesutului excitoconductor, cu scăderea vitezei de conducere atrioventriculară (A-V) şi în fasciculul His.

Consecinţe utile: reducerea ritmului cardiac crescut şi obositor pentru inimă, din fibrilaţia atrială.

Consecinţe nedorite: bloc A-V parţial sau total, la doze mari.

Mecanismul are două componente:

- deprimare directă a nodului A-V şi fasciculului His;
- mecanism vagal.

1.2.5. Farmacotoxicologie

Digitalicele sunt medicamente cu *indice terapeutic mic ---> la bolnavi cu risc, se monitorizează concentraţia plasmatică.*

RA sunt favorizate de *supradozarea absolută* (digitalizare de urgenţă exagerat de rapidă, posologie incorectă în tratamentul cronic) sau *relativă* (condiţii ce potenţează toxicitatea digitalicelor sau favorizează acumularea; de ex.: hipokaliemie, insuficienţă hepatică sau/şi renală, etc).

Frecvenţa RA este mai ridicată la grupa de digitalice de tip digitoxină, la care profilul farmacocinetic favorizează cumularea în organism.

Incidenţa scade (corelată cu potenţialul de acumulare) în ordinea: digitoxină, acetildigitoxină, dezacetillanatozid C, lanatozid C, digoxină, strofantină.

RA, secundare şi toxice, sunt:

- Cardiace (tulburări de frecvenţă sau/şi ritm): bradicardie sinusală, bloc A-V, extrasistole bigeminate, fibrilaţie ventriculară (= cauza deceselor în intoxicaţia cu digitalice); tahicardie reflexă atrială sau ventriculară (poate evolua spre fibrilaţie ventriculară);
- Digestive (prin acţiune iritantă nespecifică pe mucoasa digestivă şi mecanism vagal): anorexie, greaţă, vomă, diaree, dureri abdominale;
- Neurologice şi psihice: astenie, somnolenţă, cefalee, confuzie, halucinaţii (mai frecvent la vârstnici);
- Oculare: tulburări de vedere (halouri, margini albe).

1.2.6. Farmacoepidemiologie

1.2.6.1. CI

- bradicardie sinusală; bloc A-V;
- tahicardie ventriculară;
- sindrom W-P-W (Wolf – Parkinson – White);
- maladii cu obstacol în calea ejecţiei ventriculului stâng (cardiomiopatie obstructivă, stenoză aortică, tromboză coronariană);
- miocardite acute, cardiomiopatie hipertrofică.

1.2.6.2. Prudenţă

Următoarele situaţii se tratează cu prudenţă (se adaptează posologia sau se iau alte măsuri corespunzătoare):

a) Vârstele extreme:
- la vârstnici, datorită diminuării epurării, conc. plasmatice sunt mai mari decât la adult ---> se reduc dozele;
- la nou născuţi şi prematuri, miocardul este mai sensibil şi T 1/2 este mai mare ---> se reduc dozele, corespunzător vârstei;
- la copii, sensibilitatea miocardului este mai scăzută şi T 1/2 este mai mic ---> sunt crescute dozele, per kg corp.

b) Insuficienţele căilor de epurare:
- insuficienţa hepatică, diminuă epurarea digitoxinei (epurare predominant prin biotransformare hepatică) ---> se reduc dozele, corespunzător clearance-ului antipirinei;
- insuficienţa renală, diminuă epurarea digoxinei (epurare predominant prin excreţie renală) ---> se reduc dozele, funcţie de clearance-ul creatininei;

c) Dezechilibrele electrolitice (calciu, potasiu , magneziu):
- hipokaliemia şi hipomagneziemia pot favoriza aritmiile, chiar la doze mici de digitalice;
- hiperpotasemia favorizează instalarea blocului A-V, chiar la doze moderate de digitalice.

1.2.7. Farmacoterapie

Indicaţii:

- *insuficienţa cardiacă* (pe baza efectului inotrop pozitiv);
- *tahiaritmii supraventriculare* (pe baza efectului cronotrop şi dromotrop negativ, la nivel atrioventricular).

De primă alegere: digoxina.

De alternativă: digitoxina (în insuficienţă renală şi în cazurile în care este necesar efectul bradicardizant).

➢ **Indicaţiile digitalicelor în insuficienţa cardiacă (IC)**

Indicaţia cronică a digitalicelor este în IC primară. În IC secundară altor maladii (HTA, hipertiroidie, anemie, etc) este necesară tratarea bolii primare.

Eficacitatea tratamentului cu digitalice este mai mare în IC stângă (clasele NYHA III-IV) şi mai redusă în IC dreaptă.

Formele de IC, în care sunt indicate digitalicele:

- IC cronică, cu ritm sinusal; IC cronică congestivă cu fibrilaţie atrială; IC cronică la bolnavi coronarieni;
- IC acută, cu edem pulmonar acut şi astm cardiac (i.v.).

Edemul pulmonar acut se tratează pe cale i.v., cu: digoxină + furosemid + morfină (pe baza efectului deprimant respirator).

➢ **Indicaţiile digitalicelor în tahiaritmii supraventriculare**
- tahicardie paroxistică atrială (i.v.);
- flutter atrial şi fibrilaţie atrială (pentru reducerea frecvenţei contracţiei ventriculare; nu pentru oprirea aritmiei şi revenirea la contracţiile normale).

1.2.8. Farmacografie

Tipuri de doze:

Compensarea insuficienţei cardiace se face iniţial cu doze de atac (de încărcare, de saturaţie), continuate cu doze de menţinere (întreţinere).

Tratamentul cu *doze de atac (Da)* urmăreşte realizarea concentraţiei plasmatice terapeutice, în stare staţionară (Css). Tratamentul cu *doze de menţinere (Dm)* urmăreşte menţinerea Css, prin administrarea repetată la intervale constante de timp (τ) a unei cantităţi egală cu cea epurată în 24 ore.

Digitalizarea iniţială poate fi, funcţie de scop:

- *digitalizare rapidă* (1-2 zile), cu doze de atac mari, i.v., în cazuri de urgenţă (edem pulmonar acut, tahicardie paroxistică, fibrilaţie atrială);
- *digitalizare lentă* (3-5 zile), cu doze de atac moderate, p.o., în IC cronică.

Raportul uzual Da / Dm = 3.

Căile şi formele de administrare:

- **p.o.** (compr., sol. dozate în picături);
- **i.v. exclusiv** (sol. inj. administrate lent sau diluate cu sol. de glucoză).

Parametrii monitorizaţi în terapia cu digitalice (= măsuri pentru prevenirea RA):

- puls (se întrerup digitalicele la frecvenţă < 60 / min.), EKG;
- kaliemia (minim 4 mEq/l) şi magneziemia;
- conc. plasmatică (la bolnavii cu risc sau asocieri cu risc);
- funcţia hepatică (în cazul digitoxinei);
- funcţia renală (în cazul digoxinei).

Formulele de calcul, în monitorizarea terapeutică pe criteriul farmacocinetic:

$Da = Css \times V_D$

$Dm = Css \times Cl_T \times \tau / F$

$Css = 1{,}44 \times T\,1/2 \times D \times F / V_D \times \tau$

unde:

Da = doza de atac; Dm= doza de menţinere; F= biodisponibilitatea absolută; Css= concentraţia plasmatică (Cp) în stare staţionară; V_D = volum de distribuţie; Cl_T = clearance total; τ = intervalul dintre doze; T1/2 = timp de înjumătăţire.

Măsuri la apariţia RA:

- oprirea digitalicelor;
- în hipokaliemie (sub 4 mEq/l), administrare de KCl, p.o. sau i.v. rar (KCl este CI în bloc A-V);
- în bradicardie accentuată: atropină;
- în aritmii ventriculare, administrare de antiaritmice ce nu deprimă conducerea A-V (ex. fenitoina sau lidocaină).

Tratamentul intoxicaţiilor grave: se administrează i.v. ca antidot, anticorpi specifici antidigitalice (antidigitoxină, antidigoxină), cu acţiune de neutralizare rapidă.

1.2.9. Interacţiuni

Asocieri ce potenţează şi favorizează RA :

- beta -adrenomimetice (efedrina, adrenalina, izoprenalina, dopamina, etc) ---> favorizează aritmii severe;
- beta -adrenolitice sau blocantele canalelor de calciu ---> potenţează bradicardia şi favorizează instalarea blocului A-V;

- parasimpatomimetice ---> potenţează bradicardia;
- sărurile de calciu ---> sinergism de potenţare a toxicităţii, cu aritmii ectopice grave; *contraindicată administrarea sărurilor de calciu, pe cale i.v., la digitalizaţi;*
- saluretice ---> hipokaliemie cu potenţarea acţiunii şi toxicităţii digitalicelor.

DIGITOXINA

Este cardiotonicul-tip al grupei de glicozizi cardiotonici cu latenţă şi durată lungă.

Str. chim.: Glicozid cardiotonic obţinut din Digitalis purpurea.

Agliconul = digitoxigenina; partea glucidică = 3 molecule de digitoxoză.

Fcin.:

- liposolubilitate mare ---> *absorbţie p.o. aproape totală (95-100%);*
- legare de proteinele plasmatice în procent mare (95-97%) şi circuit entero-hepatic ---> *T 1/2 foarte lung (6-7 zile) şi tendinţă la acumulare în organism;*
- epurare majoritar, prin biotransformare hepatică (>80%); *Atenţie! acumulare în insuficienţa hepatică;*
- eliminare renală şi digestivă (circuit entero-hepatic);
- *rata de epurare zilnică este cca 10% (din Q) ---> Dm ~ 1/10 Da;*
- *zona terapeutică a conc. plasmatice: 10 - 25 ng/ml;*
- *pragul toxic: 30 -40 ng/ml.*

Metaboliţii activi includ şi digoxina.

Ftox.:

Digitoxina este digitalicul cel mai intens bradicardizant şi cu tendinţa cea mai mare de cumulare.

Fgraf.:

a) Tratamentul de atac (= digitalizarea iniţială):

Compensarea se instalează când în organism se acumulează o cantitate de digitoxină: Q~1-2mg (= doza de saturaţie).

Css se atinge după un timp t = minim 4T1/2, adică în cazul digitoxinei: t=4x7zile=28 zile, (dacă se administrează zilnic o doză egală cu doza epurată, adică Dm~0,1mg).

Deoarece acest timp este mult prea lung pentru scopul de compensare urgentă a IC, se face digitalizarea iniţială, cu *doza de saturaţie de 1,6-2mg*.

Digitalizarea iniţială poate fi:

- digitalizare *lentă* (4-5 zile), cu Da = 0,4 mg / zi (0,1mg / 6h);
- digitalizare *rapidă* (1 zi), cu Da = 0,6 mg / iniţial, continuând cu Da = 0,2 -0,3 mg / 6h.

b) Tratamentul de întreţinere:

După atingerea Css, pentru menţinerea inimii insuficiente în stare de compensare, se continuă cu o doză de întreţinere zilnică: *Dm = 0,1-0,2 mg / zi* (Dm ~ 1/10 Da totală, deoarece rata de epurare zilnică este cca 10%).

Dacă se întrerupe tratamentul, după digitalizarea completă (instalarea Css) , epurarea totală se realizează în cca 28 zile, iar simptomele de decompensare apar după cca 18 zile.

c) Adaptarea dozelor:

Posologia trebuie redusă corespunzător, la vârstnici şi în insuficienţă hepatică.

În cazurile cu tendinţă la cumulare (vârstnici, insuficienţă hepatică, etc), administrarea se face cu pauze, fie:

- administrare la 2 zile, în doză dublă;
- administrare 3-5 zile / săptămână, apoi pauză.

d) Forme farmaceutice:

Digitalina sol. p.o. (hidrogliceroalcoolică) 1‰, a 0,1mg / 0,1 ml (=5 pic).

Dm are: L = 1/2-2h; Efectul max. la cca 8-12h; Durata > 2 zile.

Digitalis compr. (100 mg pulbere de frunze de D. purpureea, cu un conţinut de 1‰ digitoxină, adică 0,1mg digitoxină / compr.).

Dm are: L = 2-5h; Efectul max. la 8-24h; Durata > 2 zile.

Interacţiuni: *Atenţie!*

- Inhibitoarele enzimatice (paracetamol, cimetidină, alcool acut) cresc toxicitatea;
- Inductoarele enzimatice (barbiturice, fenitoină, fenilbutazonă, rifampicină, alcool cronic) scad eficacitatea.

DIGOXINA

Este cardiotonicul-tip al grupei de glicozizi cardiotonici cu latenţă şi durată mijlocie (relativ scurtă, comparativ cu grupa digitoxinei).

Str. chim.: Glicozid cardiotonic obţinut din Digitalis lanata, prin hidroliza lanatozidului C.

Agliconul = digoxigenina; partea glucidică = 3 molecule de digitoxoză.

Fcin.:

- polaritate şi liposolubilitate mijlocie (mai mică faţă de digitoxină şi mai mare comparativ cu strofantina) ---> *absorbţie p.o. cca 65-75%; variabilitate foarte mare (40-90%), funcţie de forma farmaceutică (compr. sau sol. int) şi individ;*
- legare de proteinele plasmatice relativ mică, cca 25% (20-40%);
- biotransformare hepatică redusă (20-40%);
- epurare majoritar prin excreţie renală, în forma nemetabolizată (cca 60-80%) cu *acumulare în insuficienţa renală;*
- *T 1/2 lung (cca. 1,5 zile);*
- rata de epurare zilnică cca 20-25% (din Q) ---> Dm ~ 1/4 Da;
- Css (fără digitalizare iniţială cu Da) s-ar putea atinge la minim t ~ 4 x 1,5 zile ~ 6 zile;
- *zona terapeutică a conc. plasm. = 0,5-1,5 ng / ml;*
- *pragul toxic: peste 2 ng (2,5 - 3 ng / ml).*

Fter.:

Indicaţii:

- IC clasele II/IIIa (cu congestie şi edem), IIIb şi IV;
- IC moderată (clasa II/IIIa, fără congestie), care nu răspunde la IEC sau beta-blocant.

Beneficiul terapiei cu digoxină este mai mare în IC severă, cu aliura ventriculară mărită şi ritm de galop.

Digoxina ameliorează simptomatologia şi morbiditatea, dar nu reduce mortalitatea.

Atenţie! Digoxina este CI în faza acută după infarctul de miocard.

Fgraf.:

a) Tratamentul de atac:

Compensarea la Q~0,75-1,5mg digoxină ---> doza de saturare (digitalizare completă) = 1-2 mg.

Digitalizarea iniţială:

- *lentă* (2-3 zile), p.o., cu Da = 0,25 mg / 6h (1 mg / zi);
- *rapidă,* p.o. (1 zi), cu Da = 1 mg / iniţial şi Da = 0,5 mg / 8h ;
  i.v.(12h), cu Da = 0,5 mg / iniţial şi 0,25 mg / 4h x 3-4 doze.

b) Tratamentul de întreţinere: Dm = 0,25 - 0,50 mg/ zi (1 priză).

La întreruperea tratamentului, după o digitalizare completă, efectul începe să diminueze la cca 18h şi dispare la cca 6 zile.

c) Adaptarea posologiei:

La pacienţii cu risc se optimizează posologia pe criteriul farmacocinetic, în funcţie de concentraţiile plasmatice.

Posologie redusă, la vârstnici şi în insuficienţă renală (funcţie de clearance-ul creatininei); la vârstnici, uzual Dm = 0,125 mg / zi.

d) Preparate farmaceutice:

Digoxin compr. a 0,25 mg; sol.int. 0,50 mg/ml;

L = 1-3h; efect max. la ~ 6h.

Digoxin sol. inj. a 0,50 mg/2ml;

L = 5-30 min.; efect max. la 1-3h.

Interacţiuni: *Atenţie!*

- *multe medicamente influenţează absorbţia digoxinei (antiacide, antispastice, propulsive GI etc.) ---> se evită administrarea digoxinei odată cu alte medicamente;*
- *unele antiaritmice (chinidina, amiodarona, propafenona, verapamil) şi alte medicamente (ca alprazolam, indometacin etc.) cresc conc. plasmatică a digoxinei şi efectele* (prin reducerea clearance-ului sau volumului de distribuţie) ---> se monitorizează conc. plasmatice de digoxină;
- unele antibiotice (claritromicina, eritromicina, tetraciclina) cresc concentraţia plasmatică şi efectele digoxinei (prin reducerea inactivării digoxinei de către bacteriile intestinale).

1.3. ALTE STIMULANTE CARDIACE (MEDICAMENTE INOTROP şi CRONOTROP POZITIVE)

Mecanism

a) *Cresc conc. sarcoplasmică de AMPc.*

Mecanismele de creştere a conc de AMPc sunt de două tipuri:

- stimulator beta-1 adrenergic (stimularea adenilat ciclazei şi biosintezei de AMPc);
- inhibitor al fosfodiesterazei (inhibarea catabolizării AMPc).

b) AMPc în conc crescută activează proteinkinaze specifice şi declanşează deschiderea canalelor membranare de calciu.

Conc. sarcoplasmică de Ca^{2+} uşor crescută declanşează în continuare eliberarea masivă a Ca^{2+} din depozitele reticulului sarcoplasmic.

Clasificare:

- **beta-1 adrenergice şi dopaminergice** (punctul 1.3.1.);
- **inhibitorii fosfodiesterazei** (punctul 1.3.2.).

Farmaodinamie

Efectul stimulator cardiac este extins:

- stimularea funcţiilor miocardului contractil (*efecte inotrop, batmotrop şi tonotrop pozitive*);
- stimularea funcţiilor miocardului excitoconductor (*efecte cronotrop şi dromotrop pozitive*).

Din punct de vedere cantitativ, intensitatea stimulării diferitelor funcţii miocardice diferă dela o grupă la alta şi de la un medicament la altul.

Farmacoterapie

Indicaţii în *urgenţe cardiace*:

- şoc cardiogen, sincopă cardiacă , asistolie, bloc A-V complet;
- insuficienţă cardiacă acută;
- insuficienţă cardiacă cronică congestivă severă (refractară la digitalic asociat cu diuretic şi vasodilatator).

Farmacografie
Calea de administrare: *i.v.*
Durata tratamentului: scurtă.

1.3.1. Adrenergice şi dopaminergice

Mecanism
Receptorii adrenergici din miocard: beta-1 (majoritatea); beta-2 şi alfa-1 (număr redus).
Receptorii beta-1 reprezintă sisteme receptor-efector, efectorul fiind enzima membranară adenilat ciclaza (AC). Cuplajul se face prin intermediul proteinelor G stimulatoare (Gs), dependente de guaninnucleotid (GTP).
Activarea receptorilor adrenergici beta-1 stimulează AC, cu creşterea biosintezei de AMPc intracelular şi declanşarea mecanismelor de creştere a Ca^{2+} în sarcoplasmă.
Clasificare
a) Clasificarea, funcţie de mecanism:
- **Adrenomimetice** (cu mecanism direct pe receptorii adrenergici beta-1);
- **Dopaminergice** (cu mecanism direct pe receptorii dopaminergici D_{1B} şi receptorii adrenergici beta-1, precum şi indirect prin eliberarea de noradrenalină): *dopamina, dobutamina, ibopamina.*

b) Clasificarea adrenomimeticelor, funcţie de selectivitatea pe receptorii beta-1:
- neselective, alfa şi beta -adrenergice (*adrenalina, dopamina, etilefrina, midodrina*);
- neselective, beta -adrenergice (*isoprenalina*);
- selective, beta-1 adrenergice (*prenalterol, pirbuterol, dobutamina).*

Farmacodinamie
Efecte cardiace beta-1 adrenergice:
- stimularea pompei cardiace (creşte forţa şi scade durata de contracţie);
- tahicardie;
- mărirea vitezei de conducere în sistemul His-Purkinje şi ventricul.

Efecte cardiace alfa-1 adrenergice (mai evidente în blocajul beta-adrenergic)*:*
- stimulează contractilitatea (creşte forţa şi durata contracţiei);
- tahicardia absentă.

Farmacotoxicologie
RA beta-1 adrenergice:
- *efect proaritmogen cu aritmii ectopice; fibrilaţie ventriculară (risc mai mare la adrenalină);*
- *creşte travaliul cardiac şi consumul de oxigen ---> favorizează ischemia miocardică*

CI: în cardiopatia ischemică ---> risc mare de infarct de miocard.

Farmacoterapie
Indicaţii:
- şoc cardiogen, sincopă cardiacă, asistolie, bloc A-V complet;
- insuficienţă cardiacă acută (de ex. prin infarct de miocard, de electie dobutamina);
- anumite cazuri de insuficienţă cardiacă cronică gravă (de ex. în decompensarea acută).

Farmacografie
Căi de administrare: *i.v.; t*ratament de scurtă durată.
De electie: dobutamina..
Utilitate restrânsă, ca stimulante cardiace: adrenalina şi isoprenalina.
Preparate farmaceutice:
Adrenalina sol inj 0,1%; s.c, i.v., intracardiac.
Isoprenalin sol. inj. a 0,2 mg / 1 ml; căi: s.c., i.m., i.v. perfuzie, intracardiac.

Dopamina clorhidrat sol inj. 0,5%; diluată, în perfuzie continuă (deoarece este repede inactivată);
(A se vedea la Secţiunea III: Adrenomimetice).

DOBUTAMINA

Str. chim.: derivat de sinteză al dopaminei.
Fcin.: *biotransformare rapidă,* la oxidrilii fenolici din poziţia orto (sub acţiunea COMT) ---> *administrare exclusiv inj i.v. în perfuzie.*
T1/2 (la injectare i.v.) = 2 –3 minute.
Mecanism: stimularea receptorilor miocardici adrenergici beta-1 şi alfa-1 (predominant beta-1) ---> potenţarea efectului inotrop pozitiv, cu tahicardie redusă.
Fdin.:
- creşte debitul cardiac (cu aprox. 100%), în insuficienţa cardiacă;
- tahicardie moderată, chiar la doze mari ---> nu determină un consum crescut de oxigen al miocardului;
- creşte fluxul sanguin coronarian;
- creşte fluxul sanguin renal ---> creşte diureza;

Ftox.:
RA: tahiaritmii, dureri precordiale, HTA.
Fter.:
- şoc cardiogen;
- insuficienţă cardiacă acută, prin infarct acut de miocard (când presiunea arterială este păstrată).

Fgraf.: i.v., perfuzie continuă, diluată în sol. glucoză 5% sau ser fiziologic, extemporaneu (*stabilitatea în soluţie, max. 24h).*
Posologie: 0,0005 – 0,010 mg/kg/minut (0,5 – 2,5 – 10 µg/kg/minut).

1.3.2. Inhibitorii fosfodiesterazei

Mecanism
Inhibă fosfodiesteraza (enzimă ce metabolizează AMPc) ---> cresc concentraţia citoplasmatică de AMPc.
Fosfodiesteraza miocardică de tip III este inhibată neselectiv de teofilină şi selectiv de amrinonă.
Clasificare
a) Clasificare, funcţie de structura chimică:
- Derivaţi xantinici: teofilina, aminofilina;
- Dipiridine: **amrinona, milrinona;**
- Imidazoli: **enoximona,** fenoximona, piroximona;
- Benzimidazoli: sulmazol, pimobendan, adibendan.

b) Clasificare, funcţie de selectivitatea pentru fosfodiesteraza de tip III miocardică:
- Inhibitori neselectivi: tip teofilină (teofilină, aminofilină);
- *Inhibitori selectivi: tip amrinonă* (amrinona, milrinona), enoximona, etc.

Farmacoterapie
Indicaţie în insuficienţa cardiacă congestivă acută, refractară la alte tratamente.
Farmacografie
Calea de administrare: exclusiv i.v. strict.

1.3.2.1. Inhibitori neselectivi ai fosfodiesterazei

TEOFILINA ŞI AMINOFILINA

Mecanism:
Mecanismul este complex:
- antagonist al adenozinei, prin blocarea receptorilor adenozinei (receptorii purinergici);
- inhibitor al fosfodiesterazei.

Mecanismul nu este selectiv asupra fosfodiesterazei de tip III din fibrele miocardice ---> spectru larg de acţiune.

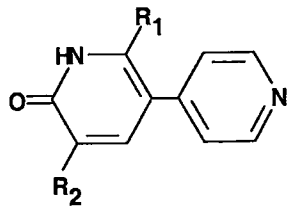
Fdin.:
- efect inotrop pozitiv slab;
- tahicardie ---> creşte consumul miocardic de oxigen;
- venodilataţie;
- bronhodilataţie (efect terapeutic în bronhoobstrucţie).

Ftox.:
- risc de aritmii;
- stimulare psihomotorie;
- efect proulcerigen.

Fter. şi Fgraf.:
Utilizare limitată în cardiologie, exclusiv i.v.: în insuficienţă cardiacă acută, cu rezistenţă pulmonară crescută.
(A se vedea: la Secţiunea I, Stimulante psihomotorii şi la Secţiunea IV, Antiastmatice).

1.3.2.2. Inhibitori selectivi ai fosfodiesterazei

Reprezentanţi: amrinona, milrinona, enoximona.



Denumirea	R_1	R_2
Amrinona	$-H$	$-NH_2$
Milrinona	$-CH_3$	$-CN$

Fig. V.2. Structurile chimice ale stimulantelor cardiace inhibitoare selective ale fosfodiesterazei miocardice de tip III

Mecanism: *inhibitor selectiv al fosfodiesterazei de tip III, miocardică ---> efect predominant stimulator miocardic.*

Fdin.:
- *acţiune inotrop pozitivă* (datorată creşterii conc. citoplasmatice de AMPc în miocard, cu favorizarea influxului intracelular al ionului calciu şi stimularea contractilităţii);
- *vasodilataţie* (datorată creşterii conc. citoplasmatice de AMPc în muşchii netezi vasculari, cu scăderea intrării calciului şi relaxare vasculară)

Ambele acţiuni sunt utile în insuficienţa cardiacă.

Ftox.:
RA frecvente, unele foarte grave.
Efectul proaritmogen frecvent.
Fter.: *indicaţie în insuficienţă cardiacă congestivă severă, cazuri refractare şi insuficienţă cardiacă acută consecutivă chirurgiei cardiace.*
Fgraf.: *i.v. strict, tratament de scurtă durată (48h), exclusiv în spital şi sub monitorizare.*

AMRINONA

Str. chim.: derivat de dipiridină; lactat.
Fcin. (i.v.):
- Eliminare prin urină, nebiotransformată (10 – 40%) şi ca metabolit N – acetilat (2%).
- T1/2 (prin epurare) este scurt: 2 ore la acetilatorii rapizi şi dublu (4,4 ore) la acetilatorii lenţi.

T1/2 creşte în IC, IR şi IH.
Atenţie! În IC, T1/2 poate creşte de 3 – 6 ori (până la 10 – 12 ore).
Concentraţia plasmatică, la o perfuzie i.v. cu doze uzuale, este: Cp = 2,4 mcg/ml. *Atenţie!* La Cp > 2,4 mcg/ml, poate să apară trombocitopenia.

Fdin.:
- *efect inotrop-pozitiv, la doze mari* ---> ameliorează deficitul de pompă cardiacă;
- nu influenţează frecvenţa cardiacă;
- *vasodilataţie arteriolară, chiar la doze mici* ---> reduce rezistenţa vasculară sistemică şi presiunea arterială ---> scade postsarcina;
- venodilataţia mai puţin intensă ---> reduce mai puţin presarcina;
- reduce presiunea diastolică şi presiunea pulmonară capilară;
- creşte fluxul sanguin renal şi filtrarea glomerulară.

Ftox., *RA cu frecvenţă ridicată:*
- aritmii supraventriculare şi ventriculare (~3%);
- hTA (~1,3%);
- *trombocitopenie reversibilă* (~2,4%);
- toxicitate hepatică (<1%); toxicitate renală;
- tulburări digestive (~1%); reducerea sensibilităţii gustative şi olfactive;
- reacţii cu mecanism probabil alergic, grave, dar rare (pericardită, pleurită, ascită, etc).

Fter.: *indicaţie în insuficienţa cardiacă congestivă, severă, în cazurile refractare la digitalice asociate cu diuretice şi vasodilatatoare.*
Fgraf.: *i.v. în bolus şi în perfuzie (exclusă diluarea cu sol. de glucoză).*
Posologie i.v.: Da = 0,75 mg/kg în 2 –3 minute, iar după ½ h, Dm = 0,005 – 0,01 mg/kg/min., până la max. 10 mg/kg/24 h.
Doza maximă = 10 mg/kg /24h.
Durata tratamentului limitată la 48h.
Atenţie! strict i.v. (ac sau cateter, în venele mari), deoarece paravenos este iritant puternic.
Tratamentul necesită monitorizarea următorilor parametrii: TA, puls, EKG, diureză, potasemie, enzime hepatice, nr. trombocitelor.

MILRINONA

Str. chim.: derivat de dipiridină; lactat.
Profil farmacologic, fter. şi fgrafie. similare cu amrinona.
Avantaj: potenţa efectului inotrop pozitiv, mai mare (de cca 10 - 20 ori), comparativ cu amrinona. Doza maximă este de 1,13 mg/kg / 24h pentru milrinonă (comparativ cu 10 mg/kg/24h la amrinonă).

Dezavantaj: efectul advers proaritmogen mai frecvent, pentru aritmiile ventriculare (aprox. 12,6%); *atenție! efectul aritmogen nu este doză-dependent.*

Fcin. (i.v.):

- Eliminare urinară, nebiotransformată (83%) și ca metabolit O-glucuronid (12%).

Eliminarea se face prin secreție tubulară și este rapidă în cazul unei funcții renale normale (eliminarea a 60% din doza administrată în 2 h și 90% în 8 h).

- T1/2 este foarte scurt (0,8 h).

T1/2 crește în IC și IR (până la de cca 3 ori)

Fter. și Fgraf.:

Indicații: IC congestivă severă și IC acută consecutivă chirurgiei cardiace.

Posologie i.v.: Da = 0,05 mg/kg în 10 minute, apoi Dm = 0,000375 – 0,00075 mg/kg/min. (0,375 – 0,75 μg/kg/min.) până la max. 1,13 mg/kg/24 h.

Doza maximă = 1,13 mg/kg/24h.

2. ANTIARITMICE

2.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE ȘI FARMACOLOGICE

2.1.1. Baze fiziopatologice

Miocardul se află în două stări ce evoluează ciclic (ciclul cardiac): starea de acțiune (sistola) și starea de repaus (diastola). Trecerea de la sistolă (depolarizare) la diastolă (polarizare) se face prin intermediul perioadei refractare (repolarizare).

Depolarizarea și repolarizarea celulelor miocardice se derulează în 5 faze.

2.1.1.1. Depolarizarea sistolică (starea de acțiune)

Depolarizarea sistolică (faza 0), indusă de o excitație spontană sau provocată, este depolarizarea bruscă ce inițiază potențialul de acțiune și generează contracția miocardului.

Depolarizarea sistolică are mecanisme ionice și caracteristici diferite, în funcție de tipul de țesut miocardic (cu răspuns rapid sau lent).

Depolarizarea în fibrele rapide (miocardul contractil atrial și ventricular, precum și miocardul excitoconductor reprezentat de sistemul His-Purkinje):

- este foarte rapidă;
- se datorează influxului rapid de ioni Na^+, în sensul gradientului de concentrație, în fibrele rapide, prin canalele membranare rapide de sodiu, ca urmare a deschiderii unei porți.

Depolarizarea în fibrele lente (miocardul excitoconductor nodal: nodul sinusal și nodul A-V):

- este mai lentă și de amplitudine mai mică;
- se datorează unui influx lent de ioni Ca^{2+} , în sensul gradientului de concentrație, în celulele nodale, prin canalele membranare lente de calciu.

2.1.1.2. Repolarizarea

Repolarizarea urmează depolarizării și are trei faze, în fibrele rapide:

Faza 1 constă în repolarizare rapidă, datorată:

- opririi influxului rapid de Na^+ (ca urmare a inactivării canalelor rapide de sodiu, prin închiderea unei porți);

- efluxului de K^+, din celulele miocardice, în sensul gradientului de concentrație, prin canalele membranare de potasiu.

Faza 2 constă în repolarizare de platou, datorată diminuării efluxului de K^+.

În această fază, este activat un influx de ioni Ca^{2+}, necesari pentru procesul de contracție.

Faza 3 constă în repolarizare rapidă, datorată creșterii efluxului de K^+.

În această fază, se oprește și influxul de Ca^{2+}.

Fazele 1 și 2 constituie *perioada refractară absolută.*

Faza 3 corespunde *perioadei refractare relative.*

2.1.1.3. Polarizarea diastolică (starea de repaus)

Faza 4 este reprezentată de diastolă (starea de repaus a miocardului) și corespunde stării de polarizare celulară și potențialului de repaus, asigurate prin activitatea pompelor membranare de sodiu- potasiu și calciu (ATP-aze membranare: de Na^+ / K^+ și de Ca^{2+}). Pompele membranare sunt mecanisme active (ATP-dependente) ce expulzează sodiul și calciu din celulă și introduc potasiul, menținând mediul intracelular sărac în ioni de sodiu și calciu și bogat în ioni de potasiu.

2.1.1.4. Depolarizarea diastolică (automatismul cardiac)

Faza 4 se deosebește la țesutul miocardic contractil și excitoconductor, respectiv:

- în țesutul miocardic contractil are loc exclusiv polarizarea diastolică;
- *în țesutul miocardic excitoconductor*, în timpul diastolei este inițiată spontan, o *depolarizare diastolică lentă.*

Țesutul miocardic excitoconductor (nodul sinusal, nodul A-V, fasciculul His și rețeaua Purkinje) are proprietăți electrofiziologice diferite de țesutul miocardic contractil (atrii, ventricule), funcționând cu un *automatism propriu*. Acest automatism propriu este posibil, deoarece în faza 4, în timpul diastolei, în condițiile diminuării efluxului de potasiu, are loc o depolarizare lentă spontană, datorată unui influx bazal de Na^+ și Ca^{2+}. Astfel, PR devine lent mai puțin negativ.

Potențialul de repaus (PR) este:

= 80 - 95 mV, pentru fibrele miocardice rapide;

= 60 mv, pentru fibrele miocardice lente.

Depolarizarea diastolică lentă, atunci când atinge valoarea critică, declanșează depolarizarea rapidă (faza 0) și PA, în miocardul excitoconductor, fără intervenția unei excitații exterioare, stând astfel la baza automatismului cardiac.

Viteza depolarizării diastolice automate este mai mare în nodul sinusal și în consecință nodul sinusal se descarcă cu frecvența cea mai mare (60-90 / min.), imprimând frecvența cardiacă și având astfel rolul de *pacemaker fiziologic.*

2.1.1.5. Reglarea vegetativă

Reglarea vegetativă a frecvenței cardiace, prin controlul activității pacemakerului, funcție de nevoile organismului:

- SNV simpatic și catecolaminele (noradrenalină, adrenalină, dopamină) stimulează automatismul cardiac (cresc viteza depolarizării diastolice a pacemakerului), inducând tahicardie;
- SNV parasimpatic acționează prin antagonism de efect, inducând bradicardie.

2.1.1.6. Aritmii cardiace

Sunt tulburări ale frecvenței cardiace și/sau regularității ritmului fiziologic cardiac (tahiaritmii, bradiaritmii, extrasistole, tahicardii paroxistice, fibrilații, flutter atrial).

Cauze: dereglări ale activității pacemakerului, tulburări de conducere atrio - ventriculară (A-V) sau de ramură, apariția de focare ectopice, circuitele de reintrare.

Focarele ectopice apar datorită creșterii excitabilității altor celule ale țesutului excitoconductor în afara pacemakerului fiziologic (nodul sinusal), cu lansarea de impulsuri de frecvență mai mare decât cea a nodului sinusal, preluând funcția de pacemaker și imprimând ritmul cardiac. Factorii favorizanți pentru apariția focarelor ectopice sunt: ischemia miocardică, intoxicații inclusiv medicamentoase (simpatomimetice, cardiotonice, anestezice generale ca de ex. ciclopropan, etc). *Chiar medicamentele antiaritmice pot avea potențial advers aritmogen.*

Cauzele ce predispun și favorizează aritmiile cardiace: cardiopatia ischemică, insuficiența cardiacă, hipopotasemia și hipomagneziemia.

Circuitele de reintrare generează aritmii prin procesul de reintrare. Ele se datorează unui obstacol anatomic sau fiziologic care blochează conducerea impulsului în sens anterograd. În aceste condiții, impulsul se propagă nefiziologic într-o singură direcție, circular, generând continuu excitație. Extincția fiziologică a excitației, în perioada refractară, nu mai poate avea loc.

Clasificarea aritmiilor cardiace, după teritoriul afectat:

➢ ***Aritmii supraventriculare***
- *Aritmia, bradicardia și tahicardia sinusală;*
- *Extrasistolele atriale* (sistole atriale premature);
- *Tahicardia paroxistică supraventriculară* (crize de tahicardie cu frecvență cardiacă de 140-240/min și ritm perfect regulat, ce încep și se sfârșesc brusc, având o durată variabilă de la câteva secunde la câteva ore); poate fi secundară intoxicației digitalice (caz în care diagnosticul diferențial cuprinde blocul AV);
- *Sindroamele de preexcitație* (tahicardii supraventriculare datorate fasciculelor atrioventriculare accesorii aberante ce facilitează aritmiile prin reintrare: sindromul Wolff – Parkinson – White cu interval PR scurt și complex QRS larg; sindromul Lown – Ganong – Levine cu interval PR scurt și complex QRS normal);
- *Fibrilația atrială* (aritmie cu frecvență atrială foarte înaltă, de 400-600/min., însoțită de aritmie ventriculară cu ritm foarte neregulat și alură rapidă de 80-180/min, majoritatea impulsurilor fiind blocate în nodul AV; este cea mai frecventă aritmie cronică; antrenează complicații imediate hemodinamice și reprezintă un factor major de risc pentru accidentele vasculare cerebrale, prin favorizarea și creșterea frecvenței proceselor tromboembolice; în consecință necesită și farmacoterapie antitrombotică); poate fi indusă de teofilină și beta-adrenergice la pacienți cu cord normal;
- *Flutterul atrial* (aritmie cu frecvență atrială înaltă, de 250-350/min, însoțită de alură ventriculară relativ rapidă, conducerea AV a impulsurilor fiind de 2 : 1, 3 : 1 sau 4 : 1);
- *Tahicardia atrială multifocală haotică* (aritmie cu morfologie variabilă a undelor P, cu cel puțin 3 focare și neregularitate semnificativă a intervalelor PP, în mod obișnuit cu frecvență de 100-140/min și fără bloc AV; în majoritatea cazurilor este asociată cu BPOC severă);

- *Ritmul joncțional AV* (este un ritm de scăpare, consecutiv unei depresii a nodului sinusal, cu bloc sinoatrial sau AV și este impus de joncțiunile atrio-nodală sau nodo-hisiană care își însușesc rolul de pacemaker cardiac; poate fi: bradicardie joncțională cu frecvență de 40-60/min sau tahicardie joncțională neparoxistică cu frecvență de 120-130/min); tahicardia joncțională neparoxistică poate fi secundară intoxicației digitalice;

➢ ***Aritmii ventriculare***
- *Extrasistolele ventriculare* (sistole ventriculare premature);
- *Tahicardia ventriculară* (aritmie cu trei sau mai multe extrasistole ventriculare succesive și frecvență de 160-240/min, având o durată de 30 secunde sau mai mult; reprezintă o complicație frecventă a infarctului acut de miocard);
- *Torsada vârfurilor* (este un tip de tahicardie ventriculară polimorfică, în care morfologia complexului QRS variază; are prognostic sumbru); poate fi indusă de medicamentele care prelungesc intervalul QT, ca de ex. chinidină, sotalol;
- *Fibrilația ventriculară și moartea subită* (moartea subită de origine cardiacă este o moarte neașteptată, netraumatică, la indivizi stabili clinic și survine în timp de o oră de la debutul simptomelor, în multe cazuri în primele ore ale dimineții; în majoritatea cazurilor, responsabilă este fibrilația ventriculară consecutivă tahicardiei ventriculare; fibrilația ventriculară poate să apară după infarctul miocardic, la scurt timp);
- *Ritmul idioventricular accelerat* (RIVA reprezintă un ritm relativ regulat, cu complexe QRS largi și frecvență de 60-120/min);
- *Sindromul de QT prelungit* (sindromul de QT *prelungit idiopatic* este rar și este caracterizat prin sincope recurente, interval QT lung de 0,5-0,7s, aritmii ventriculare și moarte subită; se cunosc mutații genetice specifice acestui sindrom); sindromul de QT prelungit *dobândit* poate fi secundar farmacoterapiei cu antiaritmice ca de ex. chinidina și sotalol sau antidepresiv;

➢ ***Tulburări de conducere***
- *Boala nodului sinusal (BNS)*
- *Blocul atrioventricular (BAV)* (de gradul I cu toate impulsurile atriale conduse; de gradul II cu impulsuri blocate intermitent; de gradul III fără nici un impuls supraventricular condos la ventriculi);
- *Disociația atrioventriculară* (se instalează în cazurile în care un pacemaker ventricular descarcă la o frecvență mai mare decât cea sinusală);
- *Tulburări de conducere intraventriculară* (blocurile de ramură dreaptă și stângă).

2.1.1.7. Baze genetice ale aritmiilor cardiace

În ultima decadă au fost identificate bazele genetice (cromozomii implicați, genele defecte și canalele ionice afectate) pentru unele aritmii congenitale și dobândite (ca sindromul de QT prelungit, fibrilația atrială familială, etc.).

În cazul sindromului de QT prelungit (LQT), corelația identificată între canalul ionic afectat genetic și tipul de LQT este următoarea:
- Pierderea funcției canalelor de potasiu lente (Iks) → LQT-1 și LQT-5;

- Pierderea funcţiei canalelor de potasiu rapide (Ikr) → LQT-2 şi LQT-6;
- Câştig în funcţia canalelor de sodium (INa^+) → LQT-3;
- Pierderea funcţiei ankyrinei-B (proteină intracelulară asociată cu proteinele de transport incluzând canalele de Na^+ şi Na^+/K^+ - ATP-aza) → LQT-4.

Unele antiaritmice (ca sotalol şi chinidină) sau dezechilibrele electrolitice (ca hipokaliemia, hipomagnezemia) blochează gena pentru Ikr putând astfel induce un sindrom de tip LQT-2 şi LQT-6, precum şi torsada vârfurilor.

2.1.2. Definiţie

Medicamentele antiaritmice previn sau tratează aritmiile cardiace (dereglări de frecvenţă şi alură), reducând dereglările automatismului cardiac şi conducerii impulsului în miocard, precum şi focarele ectopice de formare a impulsurilor.

2.1.3. Farmacodinamie - Clasificări

2.1.3.1. Clasificarea funcţie de mecanisme şi efecte electrofiziologice (clasificarea Vaughan-Williams, 1970, completată)

1) **Clasa 1 = Blocantele canalelor de sodiu (stabilizatoare de membrană şi inhibitoare ale depolarizării dependente de sodiu):**
   A) **Clasa 1 A: tip chinidină (chinidina, procainamida, disopiramida**, aprindina, ajmalina, lorajmina, prajmalina, detajmium, **sparteina**);
   B) **Clasa 1 B: tip lidocaină (lidocaina,** tocainida, **mexiletina; fenitoina;**
   C) **Clasa 1 C: tip flecainidă (flecainida,** encainida, lorcainida, indecainida; **propafenona**, moricizina);
2) **Clasa 2 = Blocantele beta-adrenergice (antagoniste ale stimulării simpatice şi catecolaminergice, a automatismului): propranolol, metoprolol, atenolol, esmolol;**
3) **Clasa 3 = Blocantele canalelor de potasiu (prelungesc repolarizarea şi perioada refractară): amiodarona,** bretilium, sotalol, ibutilida, dofetilida;
4) **Clasa 4 = Blocantele canalelor de calciu (deprimante ale automatismului şi contractilităţii, dependente de calciu): verapamil,** gălopamil, diltiazem;

Detalii, privitoare la mecanisme:

- **Clasa 1** *blochează canalele membranare de sodiu* ----> stabilizează membrana (efect de tip anestezic local), scăzând răspunsul celulelor la excitaţie ----> inhibă influxul de sodiu ----> inhibă depolarizarea dependentă de sodiu ----> diminuă automatismul şi conducerea intramiocardică, intervenind inhibitor, în următoarele procese şi faze:
  - diminuă viteza de depolarizare diastolică spontană, lentă (faza 4), în ţesutul miocardic excitoconductor (nodul sinusal, nodul A-V, fasciculul His, reţeaua Purkinje)----> diminuă automatismul cardiac;
  - ridică pragul de depolarizare sistolică rapidă (faza 0), în ţesutul miocardic cu răspuns rapid (reţeaua Purkinje, atrii, ventricule) ----> diminuă viteza de conducere a impulsurilor, intramiocardic.

  Clasa 1 A:
  - *prelungeşte repolarizarea şi perioada refractară (fazele 1-3)*, posibil prin blocarea canalelor de potasiu; ----> în mod relativ, *prelungesc durata PA*;
  - numai la concentraţii mari, deprimă depolarizarea sistolică (faza 0).

Clasa 1 B:
- *scurtează repolarizarea, perioada refractară (fazele 1-3) şi PA; durata perioadei refractare creşte însă, raportat la durata PA;*
- efect minim de deprimare a depolarizării sistolice (faza 0).

Clasa 1 C
- *chiar la concentraţii mici, deprimă intens depolarizarea sistolică (faza 0)* ----> *încetineşte intens conducerea;*
- efect mic şi variat, asupra repolarizării şi *nu modifică durata PA.*

- **Clasa 2** *blochează competitiv receptorii adrenergici beta-1 miocardici* ----> reduce viteza depolarizării nodului sinusal (pacemaker) ----> reduce frecvenţa sinusală; protejează faţă de stimularea simpatică şi catecolaminergică a automatismului cardiac.
- **Clasa 3** *blochează canalele de potasiu* ----> *inhibă efluxul de potasiu, în perioada de repolarizare* ----> prelungeşte repolarizarea (fazele 1.2.3) şi perioada refractară a miocardului ----> previne tahicardia şi extrasistolele ectopice.
- **Clasa 4** *blochează canalele de calciu* ----> diminuă viteza de depolarizare sistolică (faza 0) dependentă de calciu la nivelul ţesutului nodal ----> reduc frecvenţa sinusală şi conducerea A-V;

La aceste 4 clase (Vaughan-Williams), se mai adaugă clasa 5: adenozina şi digoxina (a se vedea punctul 1.2).

2.1.3.2. Clasificare, funcţie de teritoriul predominant de acţiune (= clasificare de utilitate clinică):

- **supraventricular:** chinidina, beta -adrenolitice, verapamil, adenozină, digitalice;
- **ventricular:** lidocaina, mexiletina, tocainida, fenitoina, procainamida.

Adjuvante: sedative, tranchilizante (reduc excitabilitatea nervoasă şi indirect miocardică); săruri de magneziu şi de potasiu (restabilesc echilibrul electrolitic).

2.1.4. Farmacocinetica

Biodisponibilitatea p.o. (în valori medii) este:
- mare, peste 70% (70 – 95%), pentru chinidină, disopiramidă, fenitoină, flecainidă, mexiletină, procainamidă, sotalol;
- mică, sub 50% (20 – 50%), pentru amiodaronă, bretiliu, lidocaină, propafenonă, propranolol, verapamil.

Timpul de înjumătăţire (T1/2) este:
- foarte lung (săptămâni) pentru amiodaronă (4 – 7 săptămâni);
- lung (10 – 24 ore) pentru flecainidă, fenitoină, sotalol;
- mediu (4 – 9 ore) pentru bretiliu, chinidină, disopiramidă, mexiletină, propafenonă;
- scurt (2 – 4 ore) pentru lidocaină, procainamidă, propafenonă, propranolol, sotalol, verapamil.

2.1.5. Farmacotoxicologie şi Farmacoepidemiologie

Medicamentele antiaritmice prezintă risc de efect advers aritmogen. Identificarea precoce a aritmiilor produse de farmacoterapia cu antiaritmice, oprirea tratamentului şi instaurarea tratamentului adecvat sunt salutare.

TABELUL V.3.

Aritmii induse de medicaţia antiaritmică şi tratamentul acestora (după Roden D.M., 2001; modificat)

Aritmia indusă	*Antiaritmice implicate*	*Mecanismul implicat*	*Farmacoterapia indicată*
Bradicardie sinusală (+ bloc AV ± tahicardie atrială)	**Digitalice (digitoxina)**	Tonus vagal crescut	**Anticorpi antidigitalice**
Bradicardie sinusală (+ bloc AV)	**Verapamil** **Diltiazem**	Blocaj canale de Ca^{2+}	**Ca^{2+} (săruri)**
Bradicardie sinusală (+ bloc AV)	**Beta-blocante** **Clonidina** **Metildopa**	Simpatolitic	**Isoprenalina**
Tahicardie atrială cu bloc AV şi ritm ventricular bigeminat	**Digitalice (digitoxina)**	Activitate în faza de postdepolarizare târzie (± vagotonie)	**Anticorpi antidigitalice**
Tahicardie sinusală sau de alt tip (± HTA, criză de angină pectorală)	**Beta-blocante (terapie cronică sistată brusc)**	Efect rebound („up"-reglare a beta-receptorilor adrenergici)	**Beta-blocante (reinstaurarea tratamentului)**
Tahicardie ventriculară indusă în flutter atrial	**Chinidină** **Flecainidă** **Propafenonă**	Încetinirea conducerii în atrii, cu neafectare sau creşterea (chinidina) conducerii AV	**Blocanţi ai nodului AV**
Tahicardie ventriculară (peste 300/min) indusă în fibrilaţia atrială cu sindrom WPW	**Digitalice (digitoxina)** **Verapamil**	Reducerea căilor accesorii refractare	**Procainamida i.v.**
Tahicardie ventriculară polimorfică cu interval QT prelungit (torsadele vârfurilor ± hipokaliemie)	**Chinidina** **Disopiramida** **Ibutilida** **Procainamida** **Sotalol** **Amiodarona (rar)** **(Cp crescute; excepţie chinidina)**	Activitate în faza de postdepolarizare imediată	**Isoprenalina** **Mg^{2+} (sulfat)**

Contraindicaţiile unor antiaritmice în anumite boli cardiovasculare sunt prezentate în tabel.

TABELUL V.4.

Contraindicaţiile antiaritmicelor în patologia cardiacă (după Roden D.M., 2001; modificat)

Boala cardiacă	*Antiaritmicele CI sau utilizate cu precauţie*
Disfuncţie a nodului sinusal sau a nodului AV	Amiodarona, beta-blocante, digitalice, diltiazem, verapamil
Infarct miocardic (antecedente)	Flecainida
Insuficienţă cardiacă	Disopiramida, flecainida
Sindrom de QT prelungit	Chinidina, disopiramida, ibutilida, procainamida, sotalol
Sindrom WPW (risc de frecvenţă foarte rapidă, dacă se dezvoltă fibrilaţia atrială)	Digitalice, diltiazem, verapamil
Stenoză aortică şi subaortică	Bretilium
Tulburare de conducere intranodală	Amiodarona, blocanţii canalelor de Na^+
Transplant cardiac	Adenosina

2.1.6. Farmacoterapie şi Farmacografie

Studii clinice largi în faza a IV-a (postmarketing) au evidenţiat pericolele farmacoterapiei pe termen lung cu antiaritmice.

Medicamentele antiaritmice prezintă:
- indice terapeutic mic, zonele concentraţiilor plasmatice (Cp) terapeutice şi toxice fiind extrem de apropiate;
- potenţial proaritmogen ridicat.

În consecinţă, instituirea farmacoterapiei cu antiaritmice necesită o cunoaştere perfectă a profilului farmacologic şi respectarea unor principii de bază.

2.1.6.1. Principii de utilizare clinică a medicaţiei antiaritmice

- Diagnostic corect, precis şi complet (incluzând eventuale dezechilibre electrolitice, hipoxie, hipertiroidism, boli CV, etc)
- Aplicarea terapiilor antiaritmice nefarmacologice, atunci când sunt indicate (de ex. ICD = defibrilator electric cardio – implantabil la bolnavi cu risc înalt de moarte subită)
- Monitorizarea Cp de antiaritmic, în scopul optimizării posologiei.

2.1.6.2. Indicaţiile antiaritmicelor

Beneficiile scontate ale terapiei cu antiaritmice sunt următoarele:
- reducerea simptomelor asociate aritmiei (palpitaţii, sincopă, stop cardiac);
- reducerea pe termen lung a mortalităţii la pacienţi asimptomatici (efect evidenţiat cert, exclusiv pentru beta-blocante).

TABELUL V.5.

Indicaţiile medicaţiei antiaritmice

Clasa de antiaritmice	*Aritmiile*
Clasa 1A (tip chinidină)	Tahicardie supraventriculară Tahicardie ventriculară Profilaxia fibrilaţiei ventriculare Extrasistole ventriculare simptomatice
Clasa 1B (tip lidocaină)	Tahicardie ventriculară Profilaxia fibrilaţiei ventriculare, Extrasistole ventriculare simptomatice
Clasa 1C (tip flecainidă)	Tahicardie supraventriculară refractară, Tahicardie sau fibrilaţie ventriculară potenţial letale
Clasa 2 (beta-blocante: esmolol, etc.)	Tahicardie supraventriculară, Profilaxia fibrilaţiei ventriculare
Clasa 3	Tahicardie ventriculară
• tip amiodaronă	Tahicardie supraventriculară, Profilaxia tahicardiei ventriculare, Tahicardie ventriculară refractară, Fibrilaţie ventriculară
• tip sotalol	Tahicardie ventriculară
• tip bretiliu (tosilat)	Tahicardie ventriculară, Fibrilaţie ventriculară
Clasa 4 (blocante ale canalelor L de Ca^{2+}: verapamil, diltiazem)	Tahicardie supraventriculară
Clasa 5 • tip adenozină • tip digoxină	Tahicardie supraventriculară

2.2. BLOCANTELE CANALELOR DE SODIU (CLASA I)

Clasificare, mecanism şi farmacoterapie (a se vedea la Baze farmacologice, punctele 2.1.3. şi 2.1.4.).

Farmacotoxicologie:

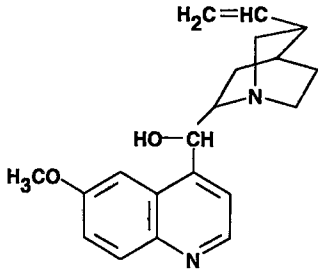
ATENŢIE! Potenţialul advers proaritmogen este mai mare la clasa 1, ordinea descrescândă a subclaselor fiind: 1 C, 1 A, 1B (mexiletina).

2.2.1. Antiaritmice tip chinidină (clasa 1A)

Mecanism antiaritmic (a se revedea punctul 2.1.3.).

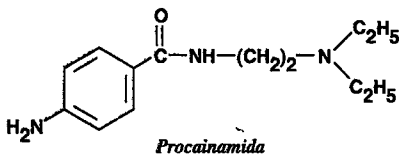
Reprezentanţi: chinidina, procainamida, disopiramida, aprindina, ajmalina, lorajmina, prajmalina, **sparteina.**

Derivat de chinolină

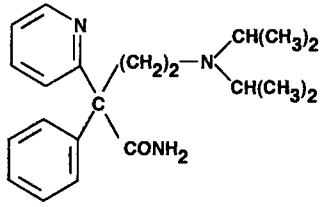


Chinidina

Amide

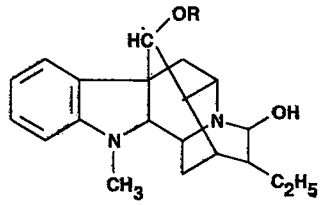


Procainamida



Disopiramida

Derivaţi de indol



Ajmalina (R=—H)
Lorajmina (R=—$COCH_2Cl$)

Fig. V.3. Structurile chimice ale unor antiaritmice blocante ale canalelor de sodiu, clasa 1 A

CHINIDINA

Str. chim.: alcaloid (izomerul dextrogir al chininei), izolat din scoarţa arborelui de chinină (Cinchona); utilizat ca sulfat.

Fcin.:

- p.o. absorbţie bună, cu biodisponibilitate mare (aprox. 80% ca sulfat);
- transportul în sânge: legat de proteinele plasmatice în procent mare (peste 80%) şi de hemoglobina eritrocitară;
- acumulare în multe ţesuturi, inclusiv în miocard;
- biotransformare în ficat, prin hidroxilare;
- eliminare renală (filtrare glomerulară şi secreţie tubulară, cu reabsorbţie tubulară); pH-ul acid al urinei favorizează eliminarea (prin favorizarea disocierii şi defavorizarea reabsorbţiei tubulare);
- T 1/2 mediu (cca 6-7h);

Atenţie! conc. plasmatice terapeutice (2-5 μg / ml) sunt foarte apropiate de conc. plasmatice toxice (6-14 μg / ml) ----> la bolnavii cu risc, se monitorizează conc. plasmatică.

Fdin.:

a) Efect principal antiaritmic, cu următoarele acţiuni:
- prelungeşte repolarizarea şi creşte durata perioadei refractare şi durata PA;
- inhibă automatismul miocardic;
- întârzie conducerea A-V (alungirea intervalului ecg P-R) şi în fasciculul His (lărgirea complexului ecg QRS);
- efecte cronotrop, batmotrop şi inotrop negative.

b) Alte acţiuni:
- parasimpatolitică (vagolitică), cu stimulare cardiacă, ce poate să antagonizeze acţiunea deprimantă cardiacă de tip antiaritmic şi în anumite condiţii, să producă tahicardie sinusală şi accelerarea conducerii A-V (= cauza efectului advers aritmogen);
- alfa-adrenolitică, ce poate potenţa acţiunea vasodilatatoare directă ----> hTA;

Ftox. şi Fepid.: *Atenţie! IT mic.*

RA:

a) Efecte secundare cardiovasculare:
- bloc A-V (la doze mari şi cu factor favorizant hiperkaliemia);
- *aritmii: extrasistole, tahicardie, fibrilaţie ventriculară* (independent de doze, dar favorizate de hipokaliemie, asociere cu digitalice, etc);
- sincopă cardiacă, rar;
- hTA (la administrare i.v).

b) Efecte secundare digestive: greaţă, vomă, diaree.

c) Efecte toxice (=cinconism), la administrare timp îndelungat: tulburări psihice (confuzie, delir), de vedere (vedere tulbure, fotofobie), de auz (zgomote în urechi), transpiraţii abundente.

d) Reacţii de hipersensibilizare (erupţii, dispnee, hTA ----> colaps).

Profilaxia hipersensibilităţii: supraveghere după prima doză.

CI:
- bloc A-V complet, insuficienţă cardiacă, hTA;
- fibrilaţie atrială veche (restabilirea contracţiei ---> ruperea trombilor intraatriali formaţi ---> embolii);
- hiperkaliemie (----> bloc A-V);
- hipokaliemie (----> aritmii cardiace);
- *hipersensibilitate.*

Interacţiuni:

+ blocante ale canalelor de calciu (verapamil) ----> potenţarea deprimării miocardului;
+ vasodilatatoare ----> risc de hTA severă;

+ parasimpatolitice (anticolinergice) ----> potenţarea acţiunii parasimpatolitice a chinidinei, cu apariţia tahicardiei;
+ inhibitoare enzimatice (de ex. cimetidină, paracetamol) ----> cresc efectele şi toxicitatea chinidinei;
+ inductori enzimatici (de ex. fenobarbital, fenitoină, rifampicină) ----> scade eficacitatea chinidinei;
+ carbonat acid de sodiu (p.o. ca antiacid sau în perfuzie) sau acetazolamidă ----> se alcalinizează urina, scade eliminarea chinidinei şi creşte durata de acţiune;
+ digoxină ----> creşte conc. plasmatică a digoxinei şi toxicitatea digoxinei;
+ anticoagulante orale ----> risc de accidente hemoragice.

Fter.:
Indicaţie ca antiaritmic, cu spectru larg:
- aritmii atriale (extrasistole, flutter, fibrilaţie recentă);
- aritmii ventriculare (extrasistole, tahicardie, etc).

Fgraf:
Sulfat de chinidină:
- p.o., 2oo -4oo mg la 4-8 ore;
- excepţional, i.v. în perfuzie (sub monitorizarea TA şi EKG).

ATENŢIE!
- *Iniţial, testarea hipersensibilităţii: 0,2 g ----> observare timp de 2h;*
- *Doze maxime: 0,5 g / odată; 2 g / 24h.*

PROCAINAMIDA

Fcin.:
- biodisponibilitate bună p.o. (peste 75%);
- T 1/2 scurt (aprox. 3h);
- biotransformare prin acetilare, la *N- acetilprocainamidă (NAPA), metabolit activ antiaritmic, dar cu eliminare renală mai lentă; ----> atenţie! în insuficienţa renală, contribuie la potenţarea efectelor şi toxicităţii procainamidei;*

Atenţie! conc. plasmatice eficace (4-10 μg / ml) sunt foarte apropiate de conc. toxice (peste 10 μg /ml); NAPA, 10-20 μg / ml.

Fdin.:
- profil farmacodinamic asemănător chinidinei;
- efecte vegetative (parasimpatolitice şi alfa-adrenolitice) mai reduse.

Ftox. şi Fepid.:
Profil ftox. asemănător chinidinei, cu numeroase RA, ce uneori impun oprirea tratamentului.
Alergie încrucişată cu procaina.
Sindrom lupoid reversibil (în tratament de lungă durată şi la indivizii acetilatori lenţi).
CI similare chinidinei şi în hipersensibilitate la procaină. Prudenţă: în astm.
Fter.: aritmii atriale şi ventriculare, *în tratament de durată scurtă.*
Fgraf.: p.o. şi i.v. în urgenţe.
Posologie: p.o., 50 mg/kg/zi divizat în prize la 3-6 ore.

DISOPIRAMIDA

Fdin.:
Profil farmacologic: asemănător cu procainamida şi chinidina.
Acţiunea parasimpatolitică (anticolinergică) este bine manifestată.
RA cu frecvenţă mai redusă.
Fgraf.: p.o. şi i.v. în urgenţe.
Posologie: p.o., 100-200 mg la 6-8 ore.

SPARTEINA

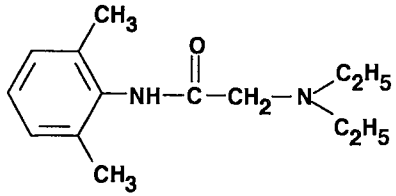
(A se vedea la Secţiunea III: Nicotinomimetice)
Fdin.:
- efecte cronotrop, dromotrop, batmotrop - negative;
- efect inotrop pozitiv;
- prelungeşte perioada refractară; scade conducerea.

Atenţie ! Avantaj: efectul inotrop pozitiv.
Fter. şi Fgraf.: indicată în aritmii, nevroze cardiace; p.o. sau i.m.

2.2.2. Antiaritmice tip lidocaina (clasa 1B)

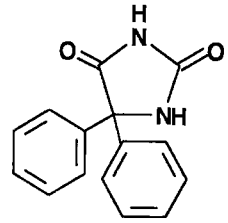
Mecanism antiaritmic (a se vedea punctul 2.1.3.)
Reprezentanţi: lidocaina, tocainida, mexiletina; **fenitoina.**

Amide



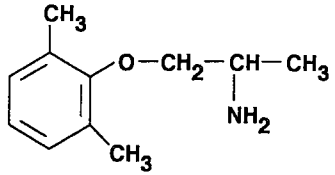
Lidocaina

Hidantoine



Fenitoina

Eteri



Mexiletina

Fig. V.4. Structurile chimice ale unor antiaritmice blocante ale canalelor de sodiu, clasa 1 B

LIDOCAINA

(A se vedea la Secţiunea II: Anestezice locale).
Fcin.:
- absorbţie rapidă p.o.;
- biotransformare intensă în ficat ----> *efect foarte înalt al 1-lui pasaj hepatic*----> biodisponibilitate p.o. redusă ----> *administrare i.v.;*
- T 1/2 mediu i.v. cca 1h (0,5-2h);
- *Atenţie! zona conc.plasmatice terapeutice = 1,5 - 5 μg / ml; conc. toxice = 6 -10 μg / ml (stimulare SNC ---> convulsii); la pacienţi cu risc, se monitorizează conc. plasmatică.*

- *Atenţie! asocierea cu propranolol (ce scade fluxul sanguin hepatic) ----> scade clearance-ul lidocainei, creşte conc. plasmatică şi efectele lidocainei şi se impune reducerea dozei de lidocaină.*

Fdin.:
- fixarea de canalele de sodiu este labilă şi uşor reversibilă;.
- *încetineşte mult depolarizarea sistolică (faza 0)*, îndeosebi când fibrele se depolarizează şi se descarcă cu o frecvenţă mare;
- scurtează repolarizarea.

Ftox. şi Fepid.:
RA :
- stimulare SNC: excitaţie, convulsii, comă, moarte (la doze mari);
- neurologice: parestezii, scăderea auzului, etc.

CI:
- bloc complet;
- insuficienţă hepatică;
- epilepsie, antecedente convulsive;
- alergie la lidocaină.

Prudenţă:
- deficit intens al pompei cardiace, leziuni miocardice intense (----> risc mare de asistolie).

Fter. şi Fgraf. (ca antiaritmic):
Indicaţii: *de elecţie, în aritmii ventriculare (suprimarea tahicardiei ventriculare şi fibrilaţiei ventriculare potenţial letale), i.v. lent sau perfuzie.*

Ghidurile internaţionale pentru resuscitare cardiopulmonară (Ghidurile 2000), consemnează:
- lidocaina nu mai trebuie indicată pentru profilaxia aritmiilor ventriculare, inclusiv fibrilaţiei ventriculare, în infarctul miocardic acut (deoarece studiile clinice din faza a IV-a au incriminat-o în creşterea mortalităţii).

Posologie i.v., 1-2 mg/kg ; bolus 50 mg/min de 3 ori la câte 5 minute; perfuzie 20 mg/min, timp de 10 min.; doza de întreţinere = 1-4 mg/min, timp de 24-30 ore.

TOCAINIDA

Str. chim.: analog structural al lidocainei.
Avantaj: p.o., biodisponibilitate înaltă (aprox. 90%); posibilă administrarea p.o.

MEXILETINA

Str. chim.: analog structural al lidocainei.
Avantaj: p.o. biodisponibilitate înaltă → posibilă administrarea p.o.
Dezavantaj: RA neurologice (greaţă, tremor, vedere tulbure, letargie).

FENITOINA

(A se vedea la Secţiunea I: Anticonvulsivante).
Fdin.:
Acţiuni principale, utilizate în terapeutică:
- anticonvulsivantă;
- antiaritmică.

Efectele asupra miocardului sunt asemănătoare lidocainei.
Ftox. *I T mic, RA numeroase.*

RA la administrare pe termen scurt:
- i.v. rapid ----> hTA, bloc A-V, favorizarea aritmiilor ventriculare;
- efecte toxice nervoase (vertij, greaţă, vomă, ataxie).

Interacţiuni:
Atenţie! Cresc efectele şi riscul de RA, inclusiv al efectelor toxice ale fenitoinei, următoarele asocieri:
+ medicamente legate de proteinele plasmatice în procent foarte mare (ex.: fenilbutazona, acidul acetilsalicilic, etc) ----> deplasarea fenitoinei de pe proteinele plasmatice;
+ medicamente inhibitoare enzimatice (ex.: cimetidina, paracetamol, etc) ----> diminuarea biotransformării fenitoinei.

Fter. şi Fgraf. (ca antiaritmic):
Indicaţii, ca antiaritmic cu spectru îngust: aritmii induse de supradozarea digitalicelor (deoarece nu deprimă conducerea A-V şi nu agravează deficitul de conducere).

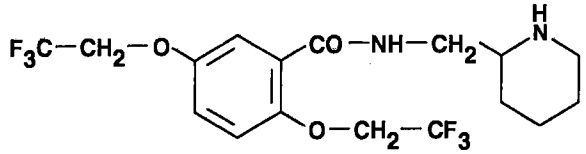
Administrare *i.v., lent*, soluţie diluată în ser fiziologic; p.o în doze mai mari, dar nu în tratament de durată lungă.

Posologie:
p.o., 200-400 mg la 12-24 ore;
i.v., 12 mg/kg, 50 mg/5 min, până la total 1000mg; doza de întreţinere = 200-400 mg/zi.

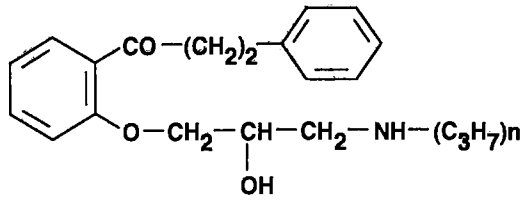
2.2.3. Antiaritmice tip flecainida (clasa 1C)

Mecanism antiaritmic (a se vedea punctul 2.1.3.).
Reprezentanţi: flecainida, encainida, lorcainida, indecainida, **propafenona**, moricizina.
Farmacoterapie: Indicaţii în aritmii supraventriculare şi ventriculare.
Farmacotoxicologie:
Dezavantaj! risc crescut de efect advers aritmogen (peste 5%) ----> limitarea utilizării, la cazurile în care alte antiaritmice sunt CI.

Eteri



Flecainida



Propafenona

Fig. V.5. Structurile chimice ale unor antiaritmice blocante ale canalelor de sodiu, clasa 1 C

2.3. BETA-ADRENOLITICE (CLASA II)

Mecanismul antiaritmic:

Antagonizarea competitivă a efectelor stimulatoare cardiace provocate de excitarea simpaticului şi de catecolaminele circulante (prin blocarea receptorilor adrenergici beta-1 cardiaci). Consecinţele sunt:

- deprimarea nodului sinusal (încetinirea depolarizării lente diastolice) cu deprimarea automatismului şi scăderea tahicardiei, în condiţii de efort sau solicitare simpatică şi catecolaminergică;
- deprimarea nodului A-V (prelungirea perioadei refractare) şi încetinirea conducerii A-V;
- antagonizarea acţiunii catecolaminelor de creştere a conc. AMPc şi secundar de calciu, în fibrele miocardice (ionii de calciu fiind responsabili de automatismul sinusal şi ectopic şi de contractilitatea miocardică);
- antagonizarea acţiunii catecolaminelor de reducere a efluxului de potasiu, în timpul depolarizării diastolice;
- antagonizarea acţiunii catecolaminelor de a creşte influxul de calciu, în timpul depolarizării sistolice.

Farmacoterapie:

Indicaţiile beta -blocantelor, ca antiaritmice, sunt:

- tahiaritmii supraventriculare, pe fond de hipertonie simpatică sau hipertiroidism;
- tahiaritmii ventriculare, generate de efort sau emoţie; asociate cu boală coronariană.

Farmacoepidemiologie.: *Cl în bradicardie, bloc A-V, insuficienţă cardiacă decompensată.*

Reprezentanţi: propranolol, metoprolol, atenolol, esmolol.

(A se vedea, la Secţiunea III: Beta -adrenolitice, punctul 3.3.).

ESMOLOL

Fcin.: metabolizare rapidă în sânge (esteraze eritrocitare) -----> T 1/2 extrem de scurt (aprox. 9 min).

Fdin.: beta-blocant neselectiv.

Fter. şi Fgraf.:

Indicat i.v. în *perfuzie, pentru controlul de urgenţă al tahiaritmiilor ventriculare.*

Avantaj: durata scurtă a efectului (10-20 min., după oprirea perfuziei) ----> monitorizare uşoară cardiovasculară.

Posologie: i.v., 0,5mg/kg în 1-2 min; doza de întreţinere = 0,05 – 0,2 mg/kg/min.

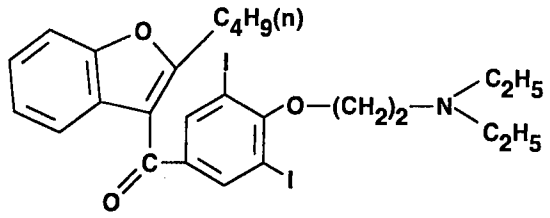
2.4. BLOCANTELE CANALELOR DE POTASIU (CLASA III)

Mecanism antiaritmic: prelungirea duratei repolarizării (fazele 1,2,3), a perioadei refractare şi a PA (mai ales la nivelul sistemului conducător His - Purkinje şi miocardului contractil ventricular).

Farmacoterapie: *tahiaritmii ventriculare (tahicardie, fibrilaţie).*

Reprezentanţi: amiodarona, sotalol (= beta -blocant), **bretiliu tosilat** (= neurosimpatolitic), ibutilida, dofetilida.

Atenţie! Incidenţă crescută de aritmie (tip torsada vârfurilor) la: sotalol şi ibutilidă.



Amiodarona

Fig. V.6. Structura chimică a amiodaronei, antiaritmic blocant al canalelor de potasiu, clasa 3

AMIODARONA

Fcin.:

- p.o., absorbţie parţială, datorită biotransformării la 1-ul pasaj intestinal (prin dezalchilare) ----> *biodisponibilitate p.o. foarte variabilă* (22-86%), *media peste 50%*;
- *acumulare în ţesuturi (în inimă, conc medie de 20 ori mai mare decât în sânge, iar în ţesutul adipos, de 300 de ori);*
- biotransformare hepatică la *metabolitul dezetilamiodarona activ antiaritmic;*
- eliminare predominant biliară şi digestivă; eliminare renală a iodului eliberat;
- *T 1/2 foarte lung şi cu variabilitate interindividuală foarte largă* (cca 10-100 zile);
- *eliminare completă în cca 7 luni* (după încetarea tratamentului).

Profilul farmacocinetic explică efectul p.o., instalat lent (2-4 săptămâni) şi de lungă durată, după oprirea tratamentului (cca 10 zile). Ritmul administrării: o dată/zi.

Atenţie! Conc. plasmatice terapeutice (0,5-2 μg / ml) sunt foarte apropiate de cele toxice (peste 2,5 μg / ml).

Biotransformarea amiodaronei este catalizată de izoforma *CYP3A4* şi antrenează numeroase *interacţiuni* la asocierea amiodaronei cu inductori sau inhibitori enzimatici.

Fdin.:

- *efect antiaritmic şi antianginos;*
- *prelungeşte repolarizarea (în special faza 3).*
- *deprimă nodul sinusal ----> scade automatismul şi frecvenţa cardiacă* (scade consumul de oxigen);
- *deprimă nodul A-V şi prelungeşte perioada refractară A-V, întârziind conducerea A-V;*
- *deprimă sistemul conducător His - Purkinje şi prelungeşte perioada refractară, încetinind conducerea în miocard;*
- nu are efect inotrop negativ evident;
- coronarodilatator ----> creşte aportul de oxigen;
- vasodilataţie sistemică ----> scade rezistenţa vasculară periferică ----> reduce postsarcina inimii.

Mecanismul de acţiune antiaritmic (neprecizat şi probabil):

- diminuare nespecifică a efectelor adrenergice alfa şi beta ----> micşorează automatismul nodului sinusal şi conducerea în nodul A-V;
- *blocarea canalelor membranare de potasiu cu inhibarea efluxului de K+ şi prelungirea repolarizării (mai ales faza a 3-a) ----> creşte perioada refractară a miocardului excitoconductor (nodul A-V, fasciculul His, reţeaua Purkinje) şi contractil (atriu, ventricul);*
- blocarea canalelor membranare rapide de sodiu cu blocarea influxului de Na+ şi încetinirea depolarizării sistolice (faza 0); creşte durata PA.

Ftox. şi Fepid.:
RA *numeroase, cu frecvenţă mare (peste 1%), unele grave:*
- *efect proaritmic* (risc mare, favorizat de hipokaliemie şi hipomagneziemie);
- bradicardie sinusală moderată; tulburări de conducere A-V;
- dereglarea funcţiei tiroidiene (eliberează iod); hipo- sau hipertiroidism;
- anorexie, greţuri, hepatită;
- microdepozite corneene galben-brune (frecvenţă 90%), reversibile în timp (2-12 luni după oprirea tratamentului);
- fotosensibilizare cu pigmentare gris (frecvenţă mare);
- tulburări neurologice (tremor, ataxie, etc), la doze peste 400 mg / zi;
- infiltrate pulmonare cu fibroză (frecvenţă 2-16%), cu *mortalitate 10%.*

CI:
- bradicardie sinusală, bloc A-V;
- distiroidii;
- expunere la soare;
- sarcină (----> guşă, la nou-născuţi).

Interacţiuni:
Amiodarona prezintă interacţiuni la asocierea cu numeroase medicamente.
- *Amiodarona este inhibitor enzimatic al izoformelor CYP3A4 şi CYP2C9* şi creşte Cp cu efecte de supradozare, necesitând reducerea dozelor, în cazul asocierii cu următoarele medicamente: antiaritmice (chinidină, disopiramidă, flecainidă, propafenonă), cardiotonice (digitoxină, digoxină), anticoagulante (warfarină).
- *Medicamentele inhibitoare ale izoformei CYP3A4* (izoformă ce biotransformă amiodarona), pot creşte Cp a amiodaronei, cu efecte de supradozare. De exemplu: cimetidina.
- *Medicamentele inductoare ale izoformei CYP3A4* pot să scadă Cp a amiodaronei cu reducerea eficienţei. De exemplu: rifampicina.

Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii: *medicaţie de rezervă, în cazuri rebele la alte tratamente,*
a) *Ca antianginos, în tratamentul de fond al cardiopatiei ischemice (angină cronică stabilă, angină vasospastică, preinfarct, postinfarct);*
b) *Ca antiaritmic,* în tahiaritmii atriale (*tahicardie sinusală, fibrilaţie atrială*), şi ventriculare severe;

Meta-analiza studiilor clinice din faza a IV-a (nivel A de evidenţă) recomandă amiodarona ca antiaritmic în:
- Prevenţia secundară a aritmiilor ventriculare ce ameninţă viaţa, în tratament pe termen lung, în particular la pacienţi cu disfuncţie ventriculară stângă;
- Tratamentul de urgenţă al tahiaritmiilor ventriculare.

Eficacitatea poate fi apreciată după 2-4 săptămâni (timp necesar realizării concentraţiei tisulare active).
Durata efectului, după întreruperea tratamentului, cca 10-30 zile.
Posologia: doze eficace minime, individualizate (pentru evitarea RA).
Doze de atac 1-2 săptămâni (până la semnele de impregnare tisulară; de ex. depozitele corneene), urmate de *doze de întreţinere* 5 zile / săptămână.
Atenţie! nu se asociază cu beta -blocante, verapamil, chinidină (potenţează bradicardia şi tendinţa la bloc A-V).
Căi de administrare: p.o. şi i.v. în urgenţe.
Posologie:
- p.o., doze de atac: 600 - 1200 mg/zi (1-2 săptămâni); doze de întreţinere: 200-400 mg/zi;
- i.v., 150 mg în perfuzie rapidă, apoi 1mg/min timp de 6 ore (=360 mg), continuând cu 0,5 mg/min timp de 18 ore.

BRETILIU TOSILAT

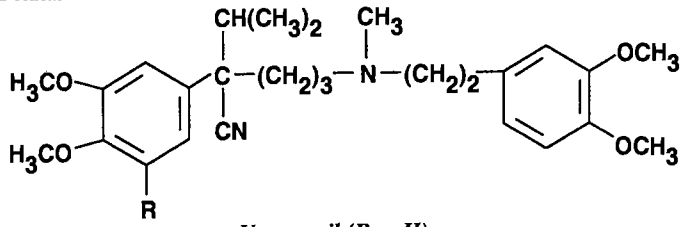
Fcin.: compus cuaternar de amoniu ----> p.o., absorbţie limitată şi inegală ----> administrare i.v.
Fdin., şi Fter.:
- neurosimpatolitic ----> antihipertensiv;
- *antifibrilant miocardic* (creşte pragul pentru fibrilaţia ventriculară) ----> *tratamentul aritmiilor ventriculare grave, recidivante, rezistente la alte antiaritmice (talicardie ventriculară, fibrilaţie ventriculară);* utilizat în urgenţe, în servicii A.T.I, administrat i.v. sau perfuzie.

Ftox., RA frecvent: bradicardie, hTA uneori severă ----> colaps.
(A se vedea, la Secţiunea III: Neurosimpatolitice, punctul 3.4.).

2.5. BLOCANTELE CANALELOR DE CALCIU (CLASA IV)

Mecanismul acţiunii antiaritmice:
Blocantele canalelor de calciu sunt situate, după mecanismul lor de acţiune, în clasa a IV-a de antiaritmice (clasificarea Vaughan-Williams completată).
Bocantele canalelor de calciu utilizate ca antiaritmice inhibă procesul de depolarizare dependent de calciul extracelular, la nivelul ţesutului miocardic excitoconductor nodal, cu potenţial de acţiune lent (nodul sinusal şi nodul A-V), micşorând astfel frecvenţa sinusală şi încetinind conducerea atrioventriculară.
Reprezentanţi: verapamil, gallopamil, diltiazem.
Verapamilul este principalul blocant al canalelor de calciu utilizat ca antiaritmic.
(A se vedea bazele farmacologice, la: Antihipertensive, punctul 4.4.).

Fenilalchilamine



Verapamil (R=—H)
Gallopamil (R=—OCH3)

Fig. V.7. Structurile chimice ale unor antiaritmice blocante ale canalelor de calciu, clasa 4

VERAPAMIL

Str. chim: derivat de fenilalchilamină, apropiat de papaverină.
Fcin. (profil fcin. asemănător cu diltiazem şi nifedipină):
- absorbţie p.o. bună (peste 90%) şi rapidă;
- biotransformare hepatică intensă cu efect înalt al 1-lui pasaj hepatic şi *biodisponibilitate p.o .foarte mică, sub 25% (media aprox. 22%)* ----> doze mari p.o. (comparativ cu i.v.); *variabilitate mare interindividuală;*
- distribuţie largă;
- conc. plasm. eficace = 0,1-0,15 μg / ml.

Fdin.:
- *acţiune deprimantă cardiacă importantă* (ţesutul nodal >> miocardul contractil); acţiunea este mai mare decât cea produsă de diltiazem; scade debitul cardiac;
- acţiune vasodilatatoare mai mică (comparativ cu acţiunea deprimantă pe ţesutul nodal);
- efect antiaritmic;
- efect antianginos;
- efect antihipertensiv.

Efectul antiaritmic este consecinţa acţiunii deprimante asupra miocardului excitoconductor nodal, precum şi reducerii nevoii de oxigen a miocardului ca urmare a acţiunii deprimante cardiace.

Efectul antianginos este consecinţa reducerii nevoii de oxigen a miocardului, ca urmare a acţiunii deprimante cardiace şi mai puţin a coronarodilataţiei.

Efectul antihipertensiv este consecinţa mai ales a scăderii debitului cardiac şi mai puţin a arteriolodilataţiei.

Ftox. şi Fepid.:

RA:
- *cardiace, intense*: bradicardie marcantă, bloc A-V sever, insuficienţă cardiacă;
- circulatorii: hTA, ameţeli, cefalee, edeme periferice;
- nervoase: nervozitate, astenie;
- digestive: greţuri, gastralgii, constipaţie (frecvenţă ridicată: peste 5%).

Pe cale i.v.: posibil accidente cardiocirculatorii grave (aritmii şi fibrilaţie ventriculară, asistolie, colaps) ----> *administrare i.v. lent şi cu prudenţă.*

CI:
- *boala sinusului (frecvenţă sub 55), bloc A-V avansat (grd. II şi III), bradicardie, insuficienţă cardiacă, fibrilaţia atrială cu sindrom W-P-W (Wolff-Parkinson-White) ;*
- *asocierea cu beta -blocante, pe cale i.v. şi la bolnavi cu risc (provoacă deprimare cardiacă periculoasă şi posibil stop cardiac);* p.o., prudenţă şi reducerea dozei de beta - blocant;
- *asocierea cu chinidină şi alte deprimante miocardice.*
- *asociere cu digoxină (creşte conc. plasmatică a digoxinei şi toxicitatea);* la nevoie, se reduce doza de digoxină la 1/2.

Fter.:

a) - Ca *antiaritmic*, în aritmii supraventriculare (tahicardie atrială, flutter şi fibrilaţie atrială, tahicardie paroxistică supraventriculară);

b) - Ca *antianginos*, profilactic în angina cronică stabilă şi instabilă, angina de efort şi post-infarct de miocard;

c) - Ca *antihipertensiv*, în HTA uşoară sau medie; de elecţie în HTA însoţită de tahiaritmie supraventriculară sau cardiopatie ischemică.

Fgraf.:

Atenţie! dozele i.v. sunt cu mult mai mici decât p.o. (biodisponibilitatea p.o. este foarte redusă ----> p.o., sunt necesare doze mari).

Posologia: p.o. 40 - 160 mg x 3-4 / zi; în urgenţe, *i.v. lent sau perfuzie*, 5 - 20 mg / h (max. 100 mg /zi); doze de întreţinere = 0,005 mg/kg/min.

Dozele sunt reduse corespunzător: la vârstnici, în insuficienţă hepatică şi renală; sub tratament cu cimetidină (inhibitor enzimatic).

2.6. ALTE ANTIARITMICE

ADENOZINA

Str. chim.: nucleozid natural.

Fcin.: (i.v.):
- captare activă în multe tipuri de celule, inclusiv celulele endoteliului vascular;
- metabolizare catalizată de adenozin deaminază;

T1/2 în sânge este ultrascurt (sub 10 secunde).

Atenţie! Administrarea i.v. se face în *bolus rapid*, la nivelul unei vene mari, pentru ca doza să poată atinge inima, anterior epurării ultrarapide.

Mecanism de acţiune:

Adenozina este mediator al sistemului purinergic, funcţionează ca agonist al receptorilor purinergici (cuplaţi la adenilatciclaza membranară, prin intermediul proteinei Gi) şi diminuă concentraţia de AMPc.

Fdin.:

Acţiuni la nivel miocardic:
- diminuă creşterea AMPc în miocard, consecutivă stimulării simpatice;
- creşte curenţii de K^+ în atrii, nodul sinusal şi nodul AV;
- scade curenţii de Ca^{2+};
- induce hiperpolarizare;
- scade durata PA;
- încetineşte automatismul miocardic normal;
- încetineşte ritmul sinusal şi viteza de conducere în nodul AV; creşte perioada refractară a nodului AV;
- efect antiaritmic.

Ftox.:

RA (sunt de durată ultrascurtă):
- bloc AV, fibrilaţie atrială;
- hTA (în perfuzie);
- bronhospasm cu dispnee (cu frecvenţă 10%)
- flushing (cu frecvenţă 20%).

Interacţiuni:

Antagonism competitiv cu antagoniştii receptorilor purinergici (teofilina, cafeina).

Sinergism de potenţare cu inhibitorii recaptării adenozinei (dipiridamol).

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţii:
- conversia rapidă a tahicardiei paroxistice supraventriculare, în ritm sinusal (de elecţie, datorită eficacităţii înalte de peste 90% şi duratei ultrascurte de acţiune);
- tahicardie ventriculară (cazuri rare);
- controlul hTA în timpul unor intervenţii chirurgicale.

Posologie, i.v. (bolus): 6 mg, apoi 12 mg dacă este necesar.

3. ANTIANGINOASE

3.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE ŞI FARMACOLOGICE

3.1.1. Baze fiziopatologice

Debitul coronarian este:
- normal: cca 250 ml / min (aprox. 5% din debitul cardiac);
- în efort: până la 1,5 l / min.

➢ **Boala arterială coronariană (insuficienţa coronariană)** este reprezentată de diminuarea diametrului vascular coronarian, cu diminuarea debitului coronarian şi perfuziei cu sânge a miocardului, având drept consecinţe reducerea oxigenării miocardului, ischemie miocardică cu suferinţe cardiace, cunoscute sub denumirea generală de **cardiopatie ischemică.**

Cauzele bolii coronariene pot fi:
- obstrucţii aterosclerotice;
- coronaroconstricţie, spasm coronarian;
- disfuncţia endoteliului coronarian;
- dereglări ale metabolismului adenozinei.

Disfuncţia endoteliului coronarian se caracterizează prin sinteza şi eliberarea deficitară a factorului endotelial relaxant (EDRF), cu diminuarea vasodilataţiei coronariene fiziologice şi instalarea vasoconstricţiei paradoxale.

Factorul endotelial relaxant (EDRF = endothelial derived relaxing factor) este reprezentat de oxidul de azot *(NO)* şi alţi compuşi. EDRF este eliberat de endoteliul vascular şi are rol vasodilatator. EDRF a constituit "molecula anului " 1992.

Adenozina este mediatorul principal al sistemului purinergic şi este puternic coronarodilatator. Adenozina este eliberată de miocard în condiţii de ischemie, cu rol de contracarare a ischemiei, prin coronarodilataţie.

➢ **Cardiopatia ischemică** este consecinţa dezechilibrului dintre necesarul de oxigen pentru travaliul cardiac şi aportul de sânge oxigenat adus de coronare.

Necesarul de oxigen al miocardului este funcţie de munca inimii (travaliul cardiac), care depinde de: frecvenţa cardiacă, forţa de contracţie şi tensiunea ventriculului.

Cardiopatia ischemică poate fi din punct de vedere clinic: dureroasă şi nedureroasă.

Durerea apare prin afectarea terminaţiilor senzitive de către metaboliţii acizi, atunci când concentraţia acestor metaboliţi este crescută, datorită faptului că fluxul sanguin nu este suficient pentru a-i îndepărta pe măsura formării lor.

Formele clinice ale cardiopatiei ischemice dureroase sunt: angina pectorală (angor pectoris) şi infarctul miocardic (IM).

Forma clinică majoră a cardiopatiei ischemice nedureroase este: *moartea subită* datorată aritmiilor.

➢ **Angina pectorală (angor pectoris)** este o formă clinică de cardiopatie ischemică, caracterizată prin dureri precordiale, agravată la efort şi care cedează la repaus sau tratament cu nitroglicerină sublingual.

Formele clinice ale anginei pectorale sunt: angina cronică stabilă, angina vasospastică, angina instabilă.

Angina cronică stabilă este o consecinţă a obstrucţiei parţiale aterosclerotice a coronarelor, crizele fiind declanşate în situaţii (efort, stres) care solicită inima, necesitând aport crescut de oxigen, ce nu poate fi oferit de coronarele afectate de ateroscleroză.

Angina vasospastică este declanşată de spasmul coronarian.

Angina instabilă asociază obstrucţia trombotică coronariană (prin ruperea plăcilor de aterom), cu reacţia coronariană spastică.; prezintă risc mare de infarct de miocard.

Angina de repaus prezintă simptome chiar în timpul repausului. *Angina Prinzmetal* este o formă de angină de repaus, declanşată periodic de vasospasm.

➢ **Infarctul acut de miocard** este o formă gravă de cardiopatie ischemică, datorată obstrucţiei totale prin tromboză (tromb rupt din placa de aterom), a unei coronare aterosclerotice, tromboză urmată de ischemie acută şi necroză miocardică, cu consecinţe cardiovasculare grave: aritmii severe, deficit acut al funcţiei ventriculare, insuficienţă cardiacă, anevrism, etc.

Caracteristici ale IM acut sunt:
- EKG: supra- sau subdenivelarea segmentului ST, unde Q evolutive, inversarea simetrică a undelor T;
- Creşterea nivelului enzimelor miocardice (CK-MB, troponina T sau troponina 1)

3.1.2. Definiţie

Medicamentele antianginoase combat dezechilibrul dintre necesarul de oxigen al inimii şi aportul redus. Efectele clinice sunt:
- profilaxia sau suprimarea crizelor anginoase;
- creşterea rezistenţei la efort;
- prevenirea complicaţiilor, datorate aterosclerozei (ruptura plăcilor de aterom, trombozele şi infarctul acut de miocard, precum şi aritmiile severe).

3.1.3. Mecanisme

Mecanismele farmacologice de restabilire a echilibrului aport - consum şi medicamentele corespunzătore sunt:

I. **Reducerea consumului de oxigen al miocardului, prin micşorarea travaliului cardiac**
- I.1. - Deprimarea inimii
  - I.1.1. - scăderea tonusului simpatic cardiostimulator: *beta -adrenolitice;*
  - I.1.2. - scăderea conc. ionilor Ca^{2+}, disponibili pentru contracţia cardiacă: *blocante ale canalelor de calciu*;
- I.2. - Scăderea postsarcinii şi presarcinii cardiace: *blocante ale canalelor de calciu, nitraţii organici şi molsidomin;*

II. **Creşterea aportului de oxigen, prin coronarodilataţie**
- II.1. - aport de NO, cu creşterea GMPc: *nitraţii organici şi molsidomin*;
- II.2. - scăderea ionilor Ca^{2+} disponibili pentru contracţia coronarelor*: blocantele calcice*;
- II.3. - inhibarea recaptării adenozinei coronarodilatatoare, în celulele cardiace: *dipiridamol, lidoflazina;*
- II.4. - creşterea AMPc (ce în fibrele musculare netede stimulează mecanismele de reducere a calciului citoplasmatic disponibil pentru contracţie, inducând relaxare), prin inhibarea fosfodiesterazei: *papaverina, dipiridamol.*

3.1.4. Clasificare

Clasificare, funcţie de structura chimică şi mecanismul molecular de acţiune:

a) Nitraţi organici (nitroglicerina, isosorbid dinitrat, isosorbid mononitrat, pentaeritril tetranitrat, nitrit de amil), precum şi compuşi similari farmacologic (molsidomin), donatori de NO;
b) Beta -adrenolitice (propranolol, oxprenolol, metoprolol, atenolol, bisoprolol, celiprolol, talinolol);
c) Blocantele canalelor de calciu (nifedipina, amlodipina, felodipina, fendilina, nicardipina, nisoldipina, verapamil, gallopamil, diltiazem, bepridil, perhexilina, prenilamina, trimetazidina, lidoflazina);
d) Alte structuri şi mecanisme (amiodarona, carbocromena, dipiridamol, trifosfadenina, fosfocreatina).

Corelarea cu mecanismele reglatoare implicate:

a) *Nitraţii organici şi molsidomina* (donatori de NO) acţionează antianginos predominant prin venodilataţie (sistemică şi coronariană), cu *scăderea presarcinii inimii şi coronarodilataţie;*
b) *Beta -adrenoliticele* diminuă forţa de contracţie şi frecvenţa cardiacă, *micşorând travaliul cardiac şi consumul de oxigen* al miocardului , în special în condiţii de efort;
c) *Blocantele canalelor de calciu* acţionează predominant: fie prin arteriolodilataţie (sistemică şi coronariană), cu *scăderea postsarcinii inimii (nifedipina)* şi coronarodilataţie; fie prin deprimarea cardiacă intensă, cu *micşorarea travaliului cardiac şi consumului de oxigen (verapamil)*; fie prin ambele mecanisme (diltiazem).

3.1.5. Farmacoterapie

3.1.5.1. Principii de tratament al cardiopatiei ischemice

Sunt următoarele:

- Combaterea factorilor de risc pentru ateroscleroza coronariană: fumatul, HTA, hiperlipidemia;
- Farmacoterapia anginei pectorale cu medicaţia antianginoasă specifică de echilibrare a balanţei între aportul şi nevoia de oxigen a miocardului;
- Prevenţia IM şi morţii cu: hipolipemiante (fibraţi sau statine) şi antiagregante plachetare (acid acetilsalicilic sau clopidogrel);
- La pacienţi cu risc înalt de boală arterială coronariană, pentru a reduce riscul de evenimente cardiace nedorite, sunt recomandate inhibitoarele enzimei de conversie a angiotensinei (IEC);
- În angină instabilă şi IM fără supradenivelarea segmentului ST, este recomandată o terapie agresivă cu: antianginoase, hipolipemiante, antiagregante plachetare şi heparină.

3.1.5.2. Farmacoterapia anginei pectorale cronice stabile, funcţie de severitatea crizelor

Se face cu:
- *monoterapie* (de elecţie, mai ales în efort: nitraţii);
- *biterapie* (nitrat + beta -blocant sau nitrat + blocant calcic sau beta -blocant + blocant calcic);
- *triterapie* (nitrat + beta -blocant + blocant calcic), rar.

În cazuri de polipatologie, de elecţie sunt:
- verapamil, în aritmii supraventriculare;
- nifedipina, în HTA cu risc de insuficienţă cardiacă sau bloc A-V;
- beta -blocant, în HTA cu tonus simpatic ridicat şi tahicardie.

În cazuri severe, când farmacoterapia este ineficientă, se intervine chirurgical: angioplastie sau bypass coronarian (revascularizare chirurgicală).

3.1.5.3. Farmacoterapia anginei vasospastice

Urmăreşte profilaxia spasmului arterelor coronare şi consecutiv prevenţia episoadelor ischemice.
Se realizează cu medicaţia antianginoasă coronarodilatatoare şi spasmolitică:.
- nitraţi,
- blocante ale canalelor de Ca^{2+}.

Nu este indicată terapia chirurgicală (angioplastia şi revascularizaţia chirurgicală).

3.1.5.4. Farmacoterapia sindroamelor coronariene acute (ACC/AHA Guidelines, Circulation 2000, 102, 1193-1209)

Sindroamele coronariene acute cuprind:
- angorul instabil cu episoade ischemice recurente în repaus şi ocluzii trombotice recurente;
- infarctul fără supradenivelarea segmentului ST (infarct "non Q", infarct subendocardic).

Angorul instabil cu troponine pozitive are prognostic defavorabil.
Coronarografia precoce (de rutină) ameliorează prognosticul pacienţilor cu risc înalt.

Tratamentul anti-ischemic iniţial de rutină (în spital) prevede:
- repaus la pat, cu monitorizarea permanentă a EKG,
- nitriţi, oxigen, beta blocante sau blocante ale canalelor de Ca^{2+}, în cazuri refractare;
- morfină (dacă e necesar).

Tratamentul anti-ischemic modern adaugă:
- antiagregante plachetare (acid acetilsalicilic, iar în caz de intoleranţă la aspirină, clopidogrel); antagoniştii receptorilor plachetari ai glicoproteinei IIb/IIIa sunt indicaţi numai după revascularizaţie percutană.
- anticoagulante (heparină i.v. sau heparine cu greutate moleculară joasă s.c.).

Heparina i.v. tinde să fie înlocuită cu heparine cu masă moleculară mică s.c.
Trombolitice i.v. sunt ineficace (evidenţă demonstrată de mai multe studii).
La pacienţi cu risc CV înalt este indicată revascularizaţia miocardică chirurgicală.

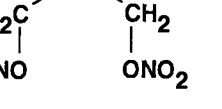
3.2. NITRAŢI ORGANICI ŞI MOLSIDOMIN

Str. chim.:
a) Nitraţii şi nitriţii organici sunt: esteri ai acidului nitric sau nitros, cu polialcooli;
b) Molsidomin este primul reprezentant din clasa: sidnonimine.

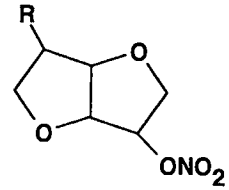
Clasificarea nitraţilor:
- lichide: **nitroglicerina** (glicerol trinitrat), nitrit de amil;
- solide: **isosorbid dinitrat, isosorbid mononitrat,** pentaeritril tetranitrat.

Propr. fiz.-chim.:
Nitraţii organici antianginoşi sunt lichide sau pulberi explozive şi de aceea manipularea se face în forme diluate: lichidele diluate 1% în alcool; pulberile diluate 20% în lactoză.

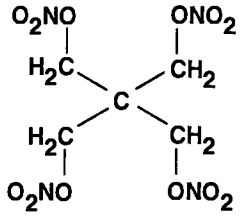
Nitraţi organici



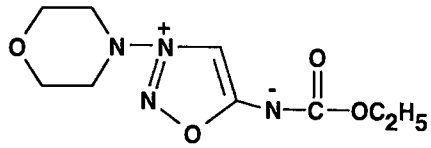
Nitroglicerina



Isosorbid mononitrat (R=—H)
Isosorbid dinitrat (R=—ONO_2)



Pentaeritril tetranitrat



Molsidomin

Fig. V.8. Structurile chimice ale unor antianginoase, care eliberează NO: nitraţi organici şi molsidomin

3.2.1. Farmacocinetica

- *Liposolubilitate* ce asigură un transfer uşor prin membranele biologice (prin difuziune simplă), cu absorbţie bună (prin mucoasele sublinguală şi digestive, precum şi prin piele) şi difuziune rapidă în ţesuturi;
- *Biotransformare hepatică*, catalizată de nitrat reductază (în prezenţa glutationului) conducând la:
  - în prima fază: metaboliţi parţial denitraţi activi + nitrit anorganic;
  - în a 2-a fază: glucuronoconjugaţi inactivi şi hidrosolubili, cu eliminare renală;
- Biotransformarea este în proporţie diferită, funcţie de compus şi calea de administrare şi imprimă o biodisponibilitate diferită, funcţie de compus şi calea de administrare; de ex. pentru nitroglicerină este: sub 1% p.o.; aprox. 40% sublingual; aprox. 72% transdermic;
- *P.o.*, absorbţie bună, dar biotransformarea hepatică, efectul primului pasaj şi biodisponibilitatea sunt în procente diferite, funcţie de compus; de ex. biodisponibilitatea p.o. este: sub 1% la nitroglicerină (biotransformare aproape totală, la 1-ul pasaj hepatic) şi sub 90% la isosorbid mononitrat;
- *Sublingual*, absorbţie rapidă, fără efectul 1-lui pasaj, cu instalarea rapidă a efectului (= cale de urgenţă, în criză),
- *Transcutan*, absorbţie bună, dar mai lentă şi cu variabilitate mare.

3.2.2. Mecanismul molecular de acţiune

Nitraţii organici ($R\text{-}ONO_2$) sunt biotransformaţi în metaboliţi activi: oxid de azot (NO) şi tionitriţi sau S-nitrozotioli (R-SNO).

Metaboliţii activi (anume: *NO şi tionitriţii) substituie deficitul de EDRF* (respectiv de NO), îndeplinind funcţia vasodilatatoare a acestuia şi corectând astfel disfuncţia endoteliului coronarian.

Mecanismul la nivel molecular, similar cu cel al NO fiziologic, constă în: stimularea guanilatciclazei (GC) şi creşterea conc. de GMPc, care declanşază mecanismele celulare relaxante musculare.

De reţinut faptul că: *biotransformarea la metaboliţii activi tionitriţi este tiol-dependentă* (depinde de grupările -SH din cisteina intracelulară). Acest specific face *posibilă instalarea toleranţei (de tip tahifilaxie)*, la o administrare foarte frecventă, prin epuizarea grupărilor tiol. *Fenomenul nu se manifestă şi pentru molsidomin*, deoarece biotransformarea acestuia la metaboliţi activi nu este tiol-dependentă.

3.2.3. Farmacodinamie

3.2.3.1. Acţiuni farmacodinamice

a) Relaxarea muşchilor netezi vasculari:
- vasodilataţie sistemică (> *venodilataţie*; < arteriolodilataţie);
- arteriolodilataţie evidentă în 1/2 superioară a corpului (creier, meninge, retină) însoţită de cefalee, senzaţie de cap mare;
- *coronarodilataţie* (evidentă la doze mai mari);

b) *Reducerea presarcinii inimii* (venodilataţie) şi postsarcinii (arteriolodilataţie), cu scăderea travaliului cardiac;
c) *Hipotensiune arterială, cu tahicardie reflexă;*
d) Acţiune antiagregantă plachetară (utilă la nivelul leziunii aterosclerotice);
e) Relaxarea altor muşchi netezi, cu efect antispastic de utilitate redusă (căi biliare, tub digestiv, bronhii, aparat excretor renal);
f) *Clinic: acţiune antianginoasă.*

3.2.3.2. Mecanismele acţiunii antianginoase

a) Diminuarea muncii inimii şi consumului de oxigen, consecinţe ale următoarelor acţiuni:
- venodilataţie, cu creşterea capacitanţei venoase şi reducerea presarcinii inimii (presiunea de umplere a inimii), scăderea volumului ventricular diastolic, debitului cardiac, presarcinii vasculare pulmonare;
- arteriolodilataţie, cu scăderea rezistenţei periferice şi reducerea postsarcinii inimii;

b) Ameliorarea circulaţiei coronariene şi aportului de sânge oxigenat în teritoriul ischemic, consecinţele următoarelor acţiuni:
- coronarodilataţie în miocardul neischemic, cu ameliorarea indirectă a fluxului sanguin în miocardul ischemic.

3.2.4. Farmacotoxicologie şi farmacoepidemiologie

RA (la doze mari sau intervale prea mici):

a) Efecte secundare:
- cefalee, cu caracter pulsatil (vasodilataţie cerebrală şi meningeană, cu creşterea presiunii intracraniene); dureri ale globilor oculari (vasodilataţie, cu creşterea tensiunii intraoculare); congestie cutanată în 1/2 superioară a corpului (arteriolodilataţie);
- hTA ortostatică, cu lipotimie şi sincope;
- tahicardia şi creşterea forţei de contracţie induse reflex antrenează creşterea consumului miocardic de oxigen şi potenţarea ischemiei;
- methemoglobinemie.

b) Toleranţă (de tip tahifilaxie): dispariţia efectului antianginos, în cazul administrării de mai multe ori pe zi sau continuu; este totală, după 2 luni de tratament continuu; revenirea, la câteva zile de la întreruperea administrării.

Toleranţa este *tiol-dependentă* (are ca mecanism molecular, epuizarea grupărilor -SH) şi *nu este încrucişată* cu alţi compuşi nitrovasodilatatori (ca molsidomin, nitroprusiat de sodiu), al căror mecanism de acţiune nu este tiol-dependent.

c) Hipersensibilitate la nitraţi: manifestată cu hTA, colaps, bradicardie, stop cardiac (la doze obişnuite, sublingual).

CI: hipertensiune intracraniană, glaucom, hipersensibilitate la nitraţi.

3.2.5. Farmacoterapie

Indicaţii:

a) În cardiopatia ischemică:

De primă alegere, în toate formele de angină pectorală (angină cronică stabilă, angină instabilă, angină vasospastică).

În angina cronică stabilă, atât în crize, cât şi în tratamentul de fond.

În criza dureroasă, precum şi profilactic înainte de crizele previzibile şi înainte de efort: compuşi şi preparate cu acţiune rapidă şi scurtă (pe cale sublinguală).

În tratament de fond: compuşi, forme şi căi cu latenţă şi durată lungă (p.o., trandermic).

În infarctul de miocard: acut, în faza de început a infarctului (i.v. nitroglicerină) şi postinfarct.

b) Ca vasodilatatoare, în insuficienţa cardiacă.

Asociere avantajoasă: nitraţi + beta -blocante.

Avantajele asocierii:

- potenţarea efectului antianginos (reducerea consumului de oxigen al miocardului), cu reducerea dozelor şi RA;
- antagonizarea reciprocă a unor RA (beta -blocantele combat cefalea şi tahicardia reflexă indusă de nitraţi; nitraţii combat deprimarea cardiacă produsă de beta -blocante).

Dezavantaje: potenţarea hTA.

3.2.6. Farmacografie

Căi şi forme farmaceutice:

- sublingual: comprimate sublinguale, soluţii, aerosoli;
- bucal: tablete bucale retard;
- p.o.: comprimate şi capsule, cu cedare normală sau retard;
- transcutan: unguente, TTS (sisteme terapeutice transdermice, cu cedare controlată în timp);
- i.v.: perfuzii.

Latenţa şi durata efectului sunt funcţie de compus, calea de administrare şi tipul de formă farmaceutică.

Preparate cu efect rapid şi de scurtă durată, pentru tratamentul crizelor:

- preparate sublinguale (nitroglicerină, isosorbid dinitrat);
- preparate pentru inhalaţie (nitrit de amil);
- perfuzii i.v. (nitroglicerină)

Preparate cu efect de lungă durată, pentru tratamentul de fond:

- tablete bucale sau comprimate p.o., retard (nitroglicerină, isosorbid dinitrat, isosorbid mononitrat);
- unguent sau TTS (nitroglicerină).

Pentru evitarea instalării tahifilaxiei, la tratamentul de fond: scheme farmacografice intermitente şi asocierea cu alt antianginos.

NITROGLICERINA

Str. chim.: gliceriltrinitrat; lichid exploziv, *volatil; de aceea comprimatele obişnuite au termen de valabilitate mic (3 luni).*

Fcin.: biodisponibilitatea: p.o. sub 1% (inactivare la primul pasaj hepatic); sublingual aprox. 40%; cutanat aprox. 72%.

Fgrafie.:

a) Sublingual: Latenţa cca. 2-5 min.; Durata cca. 10-40 min.

Compr. a 0,5 mg; aerosoli a 0,4 mg /1 puf; sol. alcoolică 1% 1-3 pic.; se repetă după cca 15 min., la nevoie.

b) P.o. *(doze mari)*:

Compr. sau capsule retard a 2,5 mg, 5 mg sau 7,5 mg (durata 6-8h) x 2-3 / zi.

c) Percutan:

Unguent 2%, o aplicaţe (durata cca. 4-5h) x 2-4 /zi; locul de aplicare: torace.

TTS Nitroderm a 25-50 mg; eliberează 5-10 mg / 24h; aplicare toracică 12h /zi sau 24 h/zi.

d) I.v. perfuzie: Latenţa sub 1min.

Sol. inj. a 1 mg / ml sau 5 mg / ml în etanol 77% (administrare exclusiv diluat, în sol. glucoză 5%); rata perfuziei = 0,00025 – 0,005 mg/kg/min.; durata perfuziei 24 -48h; doza / min este crescută şi apoi redusă treptat;

Se monitorizează TA, pulsul, ECG. *Se evită perfuzoarele de PVC* (adsorb nitroglicerina).

ISOSORBID DINITRAT

Fcin.:

Avantaj: p.o., biodisponibilitate mai bună (aprox. 22%), comparativ cu nitroglicerina (sub 1%).

Fgraf.: sublingual, p.o., percutan şi perfuzie i.v.

Posologie:

Sublingual, 2,5 - 15 mg; Latenţa cca 5-10 min.; Durata cca. 1-2h;

P.o., 5 -20 mg x 2-4 / zi (latenţa cca 20-30 min.; durata cca. 3-6h); preparate retard 40 mg x 2 /zi (latenţa cca 30-60 min.; durata cca. 10-12h);

Aerosoli, 30 mg/1 puf.

ISOSORBID MONONITRAT

Este un metabolit activ al isosorbid dinitratului.

Fcin.: *Avantaj: biodisponibilitate p.o. mare, peste 90% (aprox. 93%); durată mai lungă.*

Fgraf.: p.o., în tratamentul de fond.

Posologie: p.o, 20-40 mg de 2-3 ori/zi; retard 40-100 mg de 1-2 ori/zi.

PENTAERITRIL TETRANITRAT

Fgraf.: p.o., în tratamentul de fond; durata 4-8 ore.

Posologie: p.o, 10-30 mg de 2-4 ori/zi, până la 60 mg de 2-4 ori/zi.

MOLSIDOMIN

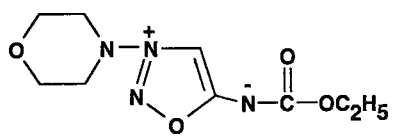
Str. chim.: cap de serie în clasa de antianginoase cu *nucleu sidnoniminic.*

Fcin.:

P.o.: absorbţie rapidă şi aproape completă; nesemnificativ efectul primului pasaj hepatic.

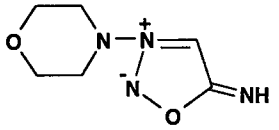
Avantaj: biodisponibilitate p.o. mare (aprox. 90%), fără variabilitate iportantă interindividuală.

Biotransformare hepatică, la metaboliţi activi, care eliberează direct NO.

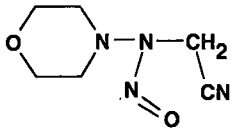


Molsidomin

enzimatic



neenzimatic



Nitrozamina

NO

Oxid de azot

Fig. V.9. Biotransformarea tiol-independentă a antianginosului molsidomin la NO activ

Mecanism la nivel molecular:

Biotransformare la un metabolit activ (N-nitrozoamino-acetonitril), ce eliberează direct NO fiziologic activ.

NO stimulează GC cu creşterea conc. GMPc, tradusă prin vasodilataţie şi efect antiagregant plachetar.

Mecanismul de biotransformare la metabolitul activ nu este tiol-dependent.

Fdin. şi Ftox.: *profil farmacodinamic şi farmacotoxicologic similar nitraţilor organici.*

Avantaje:

- *mecanismul de acţiune nu este tiol-dependent şi nu dezvoltă tahifilaxie;*
- *nu induce reflex tahicardie şi inotropism pozitiv.*

RA principale: cefalee moderată; hTA uşoară.

Fter.:

Indicaţie: *tratament de fond* (profilaxia de durată a crizelor anginoase şi postinfarct).

Indicaţii *de elecţie în*:

- angina stabilă sau instabilă, asociată cu insuficienţă cardiacă;
- ca vasodilatator în insuficienţă cardiacă cronică, congestivă severă (+ cardiotonic + diuretic).

Asociere indicată: + beta -blocante.

Asociere cu prudenţă (reducerea dozelor): + blocante calcice (creşte riscul potenţării hTA).

Fgraf.: p.o., în tratamentul de fond, 2 mg x 2 /zi (latenţa 30-60 min.; durata aprox. 2-6h).

3.3. BETA -BLOCANTE

Reprezentanţi: propranolol, metoprolol, atenolol etc.

(A se vedea la Secţiunea III: Beta -adrenolitice, punctul 3.3.).

Fter.:

Indicaţii:

- angina cronică stabilă;
- postinfarct acut de miocard (administrate cronic, din prima zi de debut al infarctului) conduc la scăderea mortalităţii postinfarct şi riscului unui nou infarct.

PROPRANOLOL

Fter. şi Fgraf.:

- În angina cronică stabilă: p.o., 40 - 60 mg x 3-4 /zi (iniţial doze mici 10 mg x 3 /zi, crescute progresiv).
- Postinfarct acut de miocard: p.o., 180 - 240 mg / zi, timp de 1-2 ani.

Prudenţă la hepatici (epurarea hepatică diminuată): micşorarea dozelor.

3.4. BLOCANTE ALE CANALELOR DE CALCIU

Clasificare:

a) - Blocante selective:

- dihidropiridine: (**nifedipina,** amlodipina, felodipina, nicardipina, nisoldipina, fendilina);
- fenilalchilamine: (**verapamil,** gallopamil);
- benzotiazepine: (**diltiazem**);

b) -Blocante neselective: perhexilina, prenilamina, bepridil, trimetazidina.

(A se vedea la: Antihipertensive, punctul 4.4.).

Mecanismul acţiunii antianginoase a blocantelor canalelor de calciu (mecanism complex):

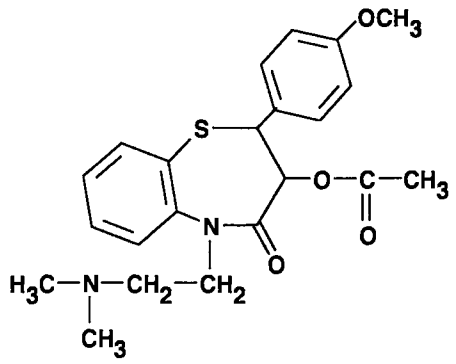
a) *Reducerea consumului de oxigen, prin reducerea travaliului cardiac* (deprimarea contractilităţii miocardului, micşorarea frecvenţei de contracţie, scăderea postsarcinei prin arteriolodilataţie);

b) *Creşterea aportului de oxigen, prin ameliorarea circulaţiei coronariene* (creşterea fluxului sanguin coronarian, prin coronarodilataţie, pe coronarele normale şi parţial obstruate, în repaus şi efort, precum şi în ischemie).

Intensitatea acestor două mecanisme diferă, funcţie de tipul de blocant calcic. Astfel:
- intensitatea mecanismului, cu componentă deprimantă cardiacă, este mai înaltă la blocantele de tip verapamil;
- intensitatea mecanismului, cu componentă vasodilatatoare şi coronarodilatatoare, este mai mare la blocantele de tip nifedipin;
- ambele mecanisme intervin relativ egal, în cazul blocantelor de tip diltiazem.

Blocantele canalelor de calciu au şi *efect antiaterogen* (deprimă procesele implicate în formarea plăcilor de aterom: acumularea calciului şi lipidelor în peretele arterial). Acest efect antiaterogen întârzie evoluţia leziunilor aterosclerotice coronariene, fiind benefic în tratamentul cronic al cardiopatiei ischemice.

Derivat de benzotiazepinonă



Diltiazem

Fig. V.10. Structura chimică a diltiazemului, antianginos blocant al canalelor de calciu

DILTIAZEM

Str. chim.: derivat de benzotiazepină.
Fcin.:
- aborbţie digestivă rapidă şi bună (70 - 90%);
- biotransformare hepatică intensă cu efect înalt al primului pasaj hepatic şi *biodisponibilitate p.o. scăzută (media aprox. 45%);*
- *metabolitul O-dezacetil-diltiazem este activ* (aprox. 1/2 din activitatea diltiazemului).

Fdin.:
- profil farmacodinamic intermediar între verapamil şi nifedipină;
- acţiune deprimantă cardiacă (ţesut nodal = miocard contractil), mai slabă, faţă de verapamil;
- vasodilataţie (coronarodilataţie şi arteriolodilataţie periferică) mai intensă (comparativ cu acţiunea deprimantă cardiacă); arteriolodilataţia periferică este mai puţin intensă, faţă de nifedipină;
- tahicardie reflexă mai redusă, faţă de nifedipină;

Ftox. şi Fepid.:
RA semnalate la verapamil şi nifedipină (cardiace, circulatorii, nervoase şi digestive), dar cu frecvenţă mai mică;
RA cardiace, de mai mică intensitate şi frecvenţă, faţă de verapamil.
RA circulatorii, de mai mică intensitate şi frecvenţă, comparativ cu nifedipina.
Cl:
- *boala nodului sinusal, bloc A-V, insuficienţă cardiacă;*
- *asocierea cu beta -blocante (induce deprimare cardiacă accentuată);*
- *asocierea cu digoxină impune precauţie şi reducerea dozei de digoxină.*

Fter.:
Indicaţii:
a) - Ca *antianginos,* în angină vasospastică şi cronică stabilă;
b) - Ca *antiaritmic,* utilizat limitat, în tahicardii supraventriculare, pe cale i.v.;
c) - Ca *antihipertensiv,* utilizat rar.
Fgrafie.:
P.o. 30 - 90 mg x 3-4 / zi.

VERAPAMIL

(A se vedea la: Antiaritmice, punctul 2.5)

NIFEDIPINA

(A se vedea la: Antihipertensive, punctul 4.4.)

PERHEXILINA

Mecanism:
- blocant nespecific al canalelor lente de calciu;
- blocant şi al influxului prin canalele rapide de sodiu.

Fcin.:
Biotransformare hepatică polimorfă ce împarte populaţia în metabolizatori rapizi şi lenţi. T 1/2 prezintă o variabilitate interindividuală anormal de mare (2 - 6 zile şi respectiv 30 zile).

Ftox.: *RA numeroase, cu frecvenţă mare (10 - 50%), unele foarte grave, în special în primele săptămâni de tratament* (de ex. scădere în greutate 2-35 kg; polakiurie; hepatită toxică; hipoglicemie uneori până la comă hipoglicemică; neuropatie cu demielinizare segmentară).

Fter.: indicaţie în cardiopatia ischemică, *de rezervă, restrânsă* pentru cazuri rezistente la alte tratamente.

PRENILAMINA

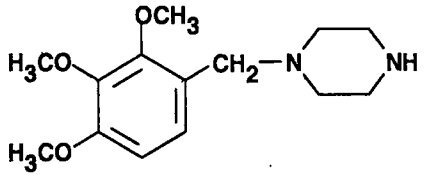
Mecanism: blocant nespecific al canalelor lente de calciu.

Ftox.: RA puţine şi fără gravitate; bine tolerat;

Atenţie! nu se asociază cu alte deprimante cardiace (potenţează bradicardia şi tulburările de conducere intracardiacă); potenţează hipoglicemiantele.

Fter.: beneficiul terapeutic în cardiopatia ischemică este redus.

Derivat de piperazină



Trimetazidina

Fig. V.11. Structura chimică a trimetazidinei, antianginos modulator metabolic şi coronarodilatator

3.5. INHIBITOARELE RECAPTĂRII ADENOZINEI

Reprezentanţi: dipiridamol, lidoflazină.
Mecanism de acţiune: inhibarea recaptării adenozinei.
Adenozina este mediator al sistemului purinergic şi este coronarodilatator. Este eliberată de miocard, în ischemie.

DIPIRIDAMOL

Fcin.:
- p.o., absorbţie bună;
- biotransformare la nivel hepatic;
- eliminare predominant prin scaun (consecutivă excreţiei biliare).

Fdin.:
- *coronarodilatator; creşte debitul sanguin coronarian;*
- *antiagregant plachetar;*
- favorizează sinteza de ATP, în miocard, ameliorând producerea şi utilizarea energiei cu creşterea capacităţii de lucru a fibrei miocardice;
- efect inotrop pozitiv moderat; creşte frecvenţa cardiacă;
- vasodilataţie periferică cu tendinţa la hTA (mecanism: inhibitor slab al fosfodiesterazei, cu creşterea nivelului de AMPc).

Mecanismul acţiunii coronarodilatatoare:
inhibarea recaptării adenozinei cu adenozină acumulată şi coronarodilataţie.

Ftox.: RA minore şi rare (greaţă, vomă, diaree, tahicardie, cefalee, bufeuri de căldură, hTA, erupţii cutanate), la doze mari (400 mg/zi).

Fepid.:
CI: hTA. Precauţii: insuficienţa cardiacă.

Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii:
a) În cardiopatie ischemică:
- tratament de fond, prelungit, *p.o., cu 30 min. înainte de masă,* 100 mg x 3 / zi;
- stare de rău anginos şi infarct de miocard (după corectarea hTA), *inj. (i.v. lent sau i.m. profund),* 10 mg x 1-2 / zi, timp de 1-2 săptămâni.

b) Ca *antiagregant plachetar, în prevenirea tromboemboliilor,* p.o., 100 mg x 3-4 / zi

3.6. ALTE ANTIANGINOASE

Reprezentanţi: amiodarona, carbocromena.

AMIODARONA

(A se vedea la: Antiaritmice, punctul 2.4).

Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii: *medicaţie de rezervă, în cazuri rezistente la alte tratamente,*
a) *Ca antianginos, în tratamentul de fond al cardiopatiei ischemice (angină cronică stabilă, angină vasospastică, infarct acut, preinfarct, postinfarct);*
b) *Ca antiaritmic,* în tahiaritmii atriale (*tahicardie sinusală,* etc), şi ventriculare;
Eficacitatea poate fi apreciată după 2-4 săptămâni (timp necesar realizării concentraţiei tisulare active).
Durata efectului, după întreruperea tratamentului, cca 10-30 zile.
Posologia: doze eficace minime, individualizate (evitarea RA).
Doze de atac 1-2 săptămâni (până la semnele de împregnare tisulară; de ex. depozitele corneene), urmate de *doze de întreţinere* 5 zile / săptămână.
Atenţie! nu se asociază cu beta-blocante, verapamil, chinidină (potenţează bradicardia şi tendinţa la bloc A-V).

4. ANTIHIPERTENSIVE

4.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE ŞI FARMACOLOGICE

4.1.1. Baze fiziopatologice

4.1.1.1. Tensiunea arterială (TA)

Este rezultanta corelaţiei a patru grupe de factori:
- Factori cardiaci: forţa de contracţie cardiacă (debitul bătaie) şi frecvenţa cardiacă (debitul / minut);
- Factori vasculari: diametrul vascular, rezistenţa arteriolară (postsarcina), elasticitatea arteriolară, capacitatea venoasă (valoarea întoarcerii venoase şi presarcinii);
- Factori sanguini: volemia (volumul de sânge circulant), vâscozitatea.
- Factori renali: diureza şi retenţia hidrosalină (dependente de funcţia renală, activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron şi nivelul de ADH).

4.1.1.1.1. Reglarea TA

Mecanisme: nervos şi umoral.
a) Mecanismul nervos:
- SNV simpatic şi parasimpatic (ganglionii vegetativi simpatici stimulatori cardiovascular şi parasimpatici inhibitori cardio-vascular; nervii simpatici vasomotori; sinapsele neuroefectoare arteriolare simpatice cu receptori vasoconstrictori alfa-1 şi vasodilatatori beta-2; sinapsele neuroefectoare cardiace simpatice cu receptorii stimulatori beta-1; sinapsele neuroefectoare cardiace parasimpatice cu receptorii inhibitori M2; receptorii beta-1 stimulatori ai secreţiei de renină din aparatul juxtaglomerular renal);
- Centrii hipotalamici anterior parasimpatic vasodilatator şi posterior simpatic vasoconstrictor;
- Centrii bulbari: vasomotori (vasopresor şi vasodepresor); vagal (bradicardizant);

- Reflexele baroreceptoare (reglarea TA prin mecanism de feed-back pozitiv sau negativ, funcţie de mărimea presiunii asupra baroreceptorilor din zonele reflexogene situate în crosa aortică şi sinusul carotidian);
- Reflexele chemoreceptoare (reglarea TA, prin mecanism de feed-back pozitiv sau negativ, funcţie de pH şi concentraţia în CO_2, la nivelul chemoreceptorilor din glomusul carotidian).

b) Mecanismul umoral:
- Substanţe endogene vasoconstrictoare (catecolamine, angiotensina II, vasopresina);
- Substanţe endogene vasodilatatoare (acetilcolona, histamina, bradikinina, kalidina, endoteline);
- Serotonina – vasoconstrictor sau vasodilatator (funcţie de concentraţie);
- Sistemul renină - angiotensină - aldosteron.

c) Sistemul renină -angiotensină -aldosteron:
- Factori diverşi (hipovolemie, hiponatremie, scăderea fluxului sanguin renal, hipotensiune arterială, insuficienţă cardiacă, medicamente ca diuretice şi vasodilatatoare, stimularea receptorilor beta-1 din aparatul renal juxtaglomerular) duc la eliberarea reninei;

Dieta nu trebuie să fie complet desodată, deoarece poate antrena, prin hiponatremie, stimularea unei secreţii crescute de renină.
- Renina (enzimă proteolitică, biosintetizată şi eliberată de aparatul juxtaglomerular renal) catalizează transformarea angiotensinogenului (alfa-globulină, biosintetizată în ficat) în angiotensină I (decapeptid);
- *ECA* = Enzima de conversie a angiotensinei I (= kininaza II, metaloenzimă cu Zn, biosintetizată în ficat şi prezentă pe suprafaţa endoteliului vascular) catalizează transformarea rapidă a angiotensinei I în angiotensină II (mai ales la nivelul plămânului);
- Angiotensina II (octapeptid activ, cel mai puternic vasoconstrictor endogen) activează receptorii specifici *AT-1* şi provoacă vasoconstricţie precum şi stimularea eliberării de catecolamine, stimularea sintezei de aldosteron, modularea secreţiei de renină, prin feed-back negativ; antrenează creşterea celulară în pereţii arteriali şi ai ventriculului stâng, cu tendinţă spre hipertrofie;
- Aldosteronul (hormon mineralocorticosteroid, secretat de glandele corticosuprarenale) stimulează reabsorbţia de sodiu şi apă, prin schimb cu potasiul, la nivelul tubilor renali contorţi distali, inducând creşterea volemiei şi creşterea TA.

4.1.1.1.2. Valorile normale ale TA

- Adulţi, până la 40 ani:
  TA max. (sistolică = TAs) = 100 mmHg + vârsta (ani); Limite (mmHg): 110 - 140;
  TA min. (diastolică = TAd) = 1/2 TA max. + 20; Limite (mmHg): 60 - 90.
  Peste 60 ani: TA max. = max. 160 mmHg; TA min. = max. 90 mm Hg.
- Copii şi adolescent (TAs/TAd):
  13-15 ani ..... < 136/86
  10-12 ani..... < 126/82
  6-9 ani..... < 122/78
  3-5 ani..... < 116/76
- Gravidă: ≤ 140/85 mmHg

4.1.1.2. Hipertensiunea arterială (HTA)

Definirea HTA (Ghidul OMS şi al ISH, 1999): HTA este creşterea constantă a tensiunii arteriale sistolice (TAs) şi/sau diastolice (TAd), la pacienţi fără tratament antihipertensiv, respectiv TAs ≥ 140 mmHg şi sau TAd ≥ 90 mmHg.

4.1.1.2.1. Clasificări ale HTA

a) **Clasificarea, funcţie de valorile TA max. (TAs) şi TA min. (TAd),** în mmHg.
HTA "de graniţă" este reprezentată de creşteri intermitente ale TA şi necesită măsuri nefarmacologice (schimbarea stilului de viaţă al pacienţilor, cu eliminarea factorilor de risc).

TABELUL V.6.

Clasificarea valorilor TA şi HTA (mmHg), la adult (JNG VI, 1997 şi OMS-ISH, 1999)*

Categoria de TA şi HTA	*TAs (mmHg)*	*TAd (mmHg)*
➢ TA normală	< 120-139	< 80-90
• optimă	< 120	< 80
• medie-normală	< 130	< 85
• înalt normală (de hotar)	130-139	85-89
➢ HTA şi sistolică şi diastolică	≥ 140	≥ 90
• uşoară (grad 1)	140-159	90-99
(uşoară, de graniţă)	(140-149)	(90-94)
• moderată (grad 2)	160-179	100-109
• severă (grad 3)	> 180	> 110
➢ HTA sistolică izolată (de graniţă)	≥ 140 (140-149)	< 90 (90)

*JNC VI, 1997: Al VI-lea Raport al Joint National Committee (USA), asupra prevenţiei, detecţiei, evaluării şi tratamentului HTA;
OMS-ISH, 1999: Ghidul OMS şi al International Society of HTA, pentru tratamentul HTA.

b) Clasificarea stadială O.M.S. (funcţie de stadiile de afectare a unor organe):
- Stadiul I, funcţional: creşteri tensionale moderate şi temporare, cu tulburări vasomotorii (ameţeli, dureri de cap, etc); EKG normală; fără semne de afectare organică;
- Stadiul II, organic: creşteri tensionale permanente, cu modificări EKG şi cel puţin un semn de afectare organică (hipertrofie ventriculară stângă, tulburări renale cu microalbuminurie şi creatininemie 1,2-2 mg/dl, etc);
- Stadiul III, multiorganic: HTA severă permanentă, cu EKG modificată şi afectări în majoritatea organelor vitale (insuficienţă ventriculară stângă, arterioscleroză cu localizări coronare, cerebrale, renale, angină pectorală, infarct miocardic, encefalopatie hipertensivă, accidente vasculare cerebrale, retinopatie hipertensivă cu hemoragii ale fundului de ochi, boală arterială oclusivă, IR progresivă cu creatininemie > 2 mg/dl).

c) Clasificare, funcţie de etiologie:
- ➢ Esenţială (primară, idiopatică, HTAE) (75 -90 % cazuri), plurietiologică, datorată unor disfuncţii complexe şi relativ greu de diagnosticat (ale sistemului vegetativ simpatic, neuropsihice, etc); debutul la vârsta de 25-55 ani;
- ➢ Secundară (10 - 15 % cazuri), datorată unor patologii decelabile (patologie renală, hipercorticism, hiperaldosteronism primar, hipertiroidism, hipertensiune intracraniană, afecţiuni cardio-vasculare) sau unor medicamente (ex. corticosteroizi, carbenoxolon, anticoncepţionale, estrogeni, AINS); HTA secundară este caracteristică pentru copii şi adolescenţi.

4.1.1.2.2. Complicaţiile HTA

Principalele complicaţii ale HTA sunt:
-cardiace: IC;
-coronariene: boală arterială coronariană;
-cerebrovasculare: AVC, encefalopatie hipertensivă;
-renale: IR;
-vasculare (vasele mari): accidente aterotrombotice, anevrismul, disecţia.

4.1.1.2.3. Factorii de risc CV la hipertensivi

Sunt:
- **Factorii de risc majori:** fumatul, dislipidemii, diabetul zaharat, obezitate, vârstă (peste 60 ani), postandropauza, postmenopauza, istoric familial de boală CV.
- **Boala cardiovasculară (BCV) cu manifestări clinice sau leziunile organelor ţintă (LOT):**
  - boală cardiovasculară (HVS, IC, IM);
  - accidente cerebrale (AVC, AIT);
  - arteriopatie periferică, retinopatie, nefropatie.

4.1.2. Definiţie

Medicamentele antihipertensive scad valorile tensiunii arteriale, crescute în HTA, către cele fiziologice. Mecanismele vizează scăderea: fie a debitului cardiac, fie a rezistenţei periferice.

4.1.3. Clasificare

Clasificarea, funcţie de mecanismele fiziopatogenice implicate în HTA, la nivelul cărora acţionează:
- Inhibitoare ale sistemului nervos vegetativ simpatic (Simpatolitice);
- Vasodilatatoare;
- Substanţe care interferă cu sistemul renină - angiotensină - aldosteron;
- Diuretice;
- Alte mecanisme.

A. Inhibitoare ale sistemului simpatic (Simpatolitice)
- Centrale:
  - agonişti ai receptorilor adrenergici alfa-2 presinaptici şi/sau imidazolici I-1 presinaptici (**clonidina**, guanfacina, guanabenz, moxonidina, rilmenidina);
  - neurosimpatolitice şi cu acţiune centrală: **reserpina, alfa-metildopa**;
- Beta-adrenolitice: neselective (**propranolol**, oxprenolol, sotalol, tertatolol, nadolol, etc) şi selective beta-1 (**atenolol**, metoprolol, acebutolol, betaxolol, bisoprolol, celiprolol, talinolol, etc);
- Alfa-adrenolitice: **prazosin**, doxazosin, terazosin, trimazosin; urapidil
- Neurosimpatolitice: reserpina; alfa -metildopa; tip guanetidină (**guanetidina**, betanidina, guanadrel);
- Ganglioplegice: **trimetafan.**

B. Vasodilatatoare
- Blocante ale canalelor de calciu: tip nifedipină (**nifedipina,** nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, nicardipina, lacidipina, lecarnidipina, felodipina, isradipina, amlodipina, fendilina); tip diltiazem (**diltiazem**), tip verapamil (**verapamil,** galopamil);

- Musculotrope: hidralazine (hidralazina, **dihidralazina**), papaverina, minoxidil, diazoxid, **nitroprusiat de sodiu**.

C. Substanţe ce interferă cu sistemul renină - angiotensină
- Inhibitoare ale enzimei de conversie a angiotensinei (IEC): **captopril**, lisinopril şi **prodroguri** (enalapril, alacepril, benazepril, cilazapril, fosinopril, pentopril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril, zofenopril);
- Antagonişti ai receptorilor AT-1 ai angiotensinei II: candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan, valsartan, saralazina.

D. Diuretice: tiazide şi similare farmacologic (**hidroclorotiazida, clortalidon**, indapamid, xipamid); de ansă (**furosemid, bumetanid, acid etacrinic**); antialdosteronice (spironolactona, amilorid, triamteren).

E. Alte mecanisme: antagonişti ai serotoninei (ketanserin).

4.1.4. Farmacodinamie

Acţiunile farmacodinamice sunt diferite, funcţie de mecanismele diferite de acţiune antihipertensivă şi vor fi dezvoltate la fiecare grupă de antihipertensive.

4.1.5. Farmacoterapie

4.1.5.1. Stabilirea metodei terapeutice

Stabilirea metodei terapeutice se face în funcţie de gradul de HTA şi de grupul de risc în care este situat bolnavul.

TABELUL V.7.

Stabilirea metodei terapeutice, în funcţie de gradul de HTA şi grupul de risc (după JNC VI, 1997*; cit. Masie B.M., 2001)

Gradul de HTA (TA în mm Hg)	*GRUPUL DE RISC*		
	A *(fără factori de risc, LOT şi BCV)*	***B*** *(min. un factor de risc; fără LOT, BCV şi diabet zaharat)*	***C*** *(cu LOT, BCV sau/şi diabet zaharat, cu/fără alţi factori de risc)*
HTA de hotar (130-139/85-89)	Măsuri nefarmacologice	Măsuri nefarmacologice	Farmacoterapie
Gradul I (uşoară) (140-159/90-99)	Măsuri nefarmacologice (reevaluare după 1 an)	Măsuri nefarmacologice (reevaluare după 1 an)	Farmacoterapie
Gradul II (moderată) şi gradul III (severă) ≥160/ ≥100	Farmacoterapie	Farmacoterapie	Farmacoterapie

LOT = leziuni ale organelor ţintă; BCV = boli cardiovasculare
*JNC VI, 1997= Al VI-lea Raport al Joint National Committee (USA) asupra prevenţiei, detecţiei, evaluării şi tratamentului HTA.

4.1.5.2. Principiile farmacoterapiei antihipertensive

- Iniţierea farmacoterapiei cu doze eficace minime (în scopul reducerii efectelor adverse, ale "primei doze"); dozele pot fi crescute treptat până la atingerea efectului dorit (în cazurile în care antihipertensivul este eficace şi bine tolerat);
- Farmacoterapia combinată (cu 2 sau 3 antihipertensive în doze mici) este de preferat monoterapiei cu doze eficace mari (în scopul reducerii incidenţei şi intensităţii reacţiilor adverse). Triterapia este recomandată cu doze reduse la ½ din dozele standard. Acest principiu modern al farmacoterapiei antihipertensive se bazează pe un grad înalt de evidenţă (metaanaliza a numeroase studii clinice şi studii pe cohorte).

În acest scop, pot fi avantajoase produsele comerciale conţinând combinaţii fixe în doze mici.

- Produsele cu efect de durată lungă (1 doză/24h) sunt indicate pentru avantajele de reducere a fluctuaţiilor TA şi de creştere a complianţei.

4.1.5.3. Scheme farmacoterapeutice

4.1.5.3.1. HTA de hotar sau uşoară

a) Iniţial se recomandă măsuri nefarmacologice:
- suprimarea fumatului;
- limitarea consumului de alcool (max./zi: 30 ml la bărbaţi şi 15 ml la femei);
- regim hiposodat (sub 40 mmol = 2,3 g Na^+, adică sub 6 g NaCl/zi), prin suprimarea adaosului de sare la alimente;
- aport corespunzător de potasiu (90 mmol/zi), magneziu şi calciu;
- dietă echilibrată: săracă în grăsimi saturate şi colesterol (carne grasă, untură, unt, smântână) şi bogată în vegetale (legume, fructe) şi peşte.
- scăderea greutăţii la obezi, prin regim hipocaloric (sărac în grăsimi animale, dulciuri, făinoase şi bogat în legume şi fructe);
- exerciţii fizice (30-45 min/zi, mers rapid pe jos sau pe bicicletă, înot; exclus exerciţiul izometric ca ridicarea de greutăţi, deoarece poate creşte TA);
- reducerea stresului.

b) În ineficienţa măsurilor nefarmacologice (dacă după 4 săptămâni, nu scade TA min. sub 90 mm Hg), se începe tratamentul cu antihipertensive la treapta 1-a.

Atenţie! În cazul hipertensivilor din grupul C de risc, se instituie de la început tratamentul farmacologic.

4.1.5.3.2. Farmacoterapia în trepte (etape) a HTA, funcţie de forma şi gradul HTA

În HTA forme moderate şi severe este obligatorie instituirea farmacoterapiei cu antihipertensive. În aceste forme, absenţa farmacoterapiei prezintă riscul apariţiei complicaţiilor hipertensive (insuficienţa cardiacă, hipertrofie ventriculară stângă, infarct miocardic acut, accidente vasculare cerebrale, insuficienţă renală progresivă).

Farmacoterapia HTA este instituită în trepte (etape):

a) *Etapa 1-a: monoterapie*
- de primă alegere: diuretice (preferate la vârstnici) sau beta -adrenolitice;

- de alternativă, funcţie de bolnav şi patologia asociată: blocantele canalelor de calciu (tip nifedipină), alfa1 -adrenolitice (tip prazosin), centrale (clonidină, reserpină), inhibitorii enzimei de conversie (tip captopril sau enalapril);

b) *Etapa a 2-a: asociere de 2 antihipertensive*
- de primă alegere: diuretic + beta-adrenolitic, diuretic + IEC, diuretic + alfa -adrenolitic, diuretic + clonidină;
- de alternativă, funcţie de bolnav şi patologia asociată: altă asociere; de ex. blocante ale canalelor de Ca^{2+} + IEC.

c) *Etapa a 3-a: asocierea a 3 antihipertensive*
- de primă alegere: asocierea unui vasodilatator musculotrop (tip dihidralazină);
- de alternativă, funcţie bolnav: altă asociere; de ex. la un bolnav cu tonus simpatic crescut, se adaugă un al doilea simpatolitic (alfa -metildopa).

Funcţie de forma (gradul) de HTA, schema farmacoterapeutică se începe cu o anumită treaptă şi anume:
- HTA uşoară (ce nu cedează la măsurile nefarmacologice) se tratează cu monoterapie;
- HTA moderată se tratează cu asociere de 2 antihipertensive;
- HTA severă se tratează cu asociere de 3 antihipertensive.

Durata fiecărei etape este de 4 -6 săptămâni. Dozele mici de început sunt crescute gradat (în limita zonei posologice terapeutice şi tolerabilităţii), până la obţinerea eficacităţii clinice, caz în care se continuă tratamentul cu schema respectivă.

În caz de ineficienţă, se schimbă antihipertensivul sau se trece la treapta superioară.

Tratamentul HTA este de durată (luni, ani, viaţă).

4.1.5.3.3. Farmacoterapia HTA, la vârstnici

Monoterapia:
- de primă alegere: diuretic tiazidic sau furosemid (în disfuncţie renală);
- de alternativă, funcţie de polipatologie: de ex. clonidină (în caz de contraindicaţii ale diureticelor în general sau diureticelor tiazide: hipovolemie, adenom de prostată, gută, diabet, hipercolesterolemie); nifedipină (în cardiopatie ischemică); beta-adrenolitice (în aritmii cardiace); IEC (în insuficienţă cardiacă).

În HTA sistolică izolată (≥140/ <90), la vârstnici:
- de elecţie: diuretice;
- de alternativă: blocante ale canalelor de Ca^{2+}.

La vârstnici este posibilă şi HTA oscilantă, cu modificări bruşte tensionale (favorizate de ateroscleroză).

4.1.5.3.4. Farmacoterapia în crize şi urgenţe hipertensive

Urgenţele hipertensive sunt: edemul pulmonar acut, encefalopatia hipertensivă, AVC cu hemoragie intracraniană, edemul cerebral, hipertensiunea severă postoperatorie (chirurgie vasculară), eclampsia, feocromocitom, anevrism disecant de aortă, disecţie de aortă.

În urgenţele hipertensive este periculoasă reducerea brutală excesivă a HTA; este indicată: reducerea TA sistolice cu 25% şi TA diastolice la minim 100 mmHg.

Farmacoterapia parenterală a urgenţelor hipertensive cuprinde unul dintre următoarele antihipertensive: furosemid, nitroprusiat, diazoxid, trimetafan.

În feocromocitom: fentolamină, nitroprusiat.

TABELUL V.8.

Farmacoterapia (i.v.), în urgenţele hipertensive

Grupă farmacodinamică (Mecanism)	*DCI*	Doza *(mg) i.v.*	*Efectul antihipertensiv*		*Indicaţii*	
			Debut (min)	*Durată (min)*	*Primă alegere*	*A doua alegere*
Vasodilatatoare	Nitroprusiat	perfuzie (100 mg în 1 l glucoză 5%) max. 0,010 mg/kg/min.	½ - 1	2 - 8	HTA cu IC, IM, AVC hemoragic, HTA malignă, encefalopatie hipertensivă, eclampsie.	HTA cu IR, anevrism, feocromocitom.
	Nitroglicerină	perfuzie (în sol glucoză 5 %) max. 0,005 mg/kg/min	2 – 5	3 - 5	HTA cu ischemie miocardică	-
	Diazoxid	50-150 mg, repetat la nevoie la 5-15 min	1 – 3	4 – 12	HTA cu IR; eclampsie	HTA cu IC; HTA malignă; encefalopatie hipertensivă.
	Hidralazină	5-25 mg, repetat la nevoie la 30 min. sau la 4 ore	10 – 20	2 – 8 h	HTA cu IR, AVC hemoragic, eclampsie, HTA malignă.	HTA cu IC, IM; anevrism disecant de aortă; feocromocitom.
Diuretic de ansă	Furosemid	20-80 mg, repetat la nevoie la 2-3 ore	15	3 h	Crize de HTA; EPA, edem cerebral.	-
Ganglioplegic	Trimetafan	Perfuzie (500 mg în 500 ml glucoză 5%), 0,5-5 mg/min	1 - 2	10	-	HTA cu IR; feocromocitom; disecaţie de aortă

AVC = accident vascular cerebral; IC = insuficienţă cardiacă; IM = infarct miocardic acut; IR = insuficienţă renală; EPA = edem pulmonar acut; anevrism = anevrism disecant de aortă; eclampsia = sindrom specific sarcinii, caracterizat prin HTA, edeme periferice, proteinurie, edem papilar, tulburări neurologice şi convulsii generalizate.

4.1.5.4. Individualizarea farmacoterapiei antihipertensive, funcţie de patologia asociată

Individualizarea schemelor generale de farmacoterapie antihipertensivă se face funcţie de bolnav şi patologia asociată la HTA. Astfel:

- **Hipertensivi cu insuficienţă cardiacă (IC)**

De elecţie: diuretice, IEC (scad postsarcina, au efect cardio-protector şi previn hipertrofia ventriculului stâng), beta-blocante (scad travaliul cardiac şi contracarează tahicardia indusă compensator în IC);

Contraindicate: blocantele canalelor de Ca^{2+} (BCC), de tip verapamil şi diltiazem (efect deprimant cardiac); sunt acceptate BCC de tip nifedipină (deprimarea cardiacă este mai redusă şi scad postsarcina).

- **Hipertensivi post infarct miocardic (IM)**

De elecţie: beta-blocante (fără acţiune simpatomimetică); IEC (în caz de disfuncţia VS);

Contraindicate (după IM repetate): blocantele canalelor de Ca^{2+} de tip verapamil şi diltiazem; beta-blocante.

- **Hipertensivi cu boală CV (IVS, IC) sau post IM, cu risc înalt**

De elecţie: IEC (consens bazat pe evidenţe).

- **Hipertensivi cu angină pectorală**

De preferat: beta-blocante, blocantele canalelor de Ca^{2+}.

- **Hipertensivi cu fibrilaţie atrială:**

De preferat: beta-blocante, blocantele canalelor de Ca^{2+} de tip verapamil şi diltiazem.

- **Hipertensivi cu bloc AV (grad 2 şi 3):**

Contraindicate: beta-blocante.

- **Hipertensivi cu insuficienţă renală (IR)**

De preferat: beta-blocante sau blocantele canalelor de Ca^{2+};
De evitat: diuretice antialdosteronice (induc hiperpotasemie).

- **Hipertensivi cu hiperkaliemie**

De ales: diuretice hipokaliemiante;
Contraindicate: diuretice antialdosteronice (hiperkaliemiante), IEC şi antagonişti AT-1 (scad secreţia de aldosteron).

- **Hipertensivi cu afecţiuni hepatice**

Contraindicat: metildopa.

- **Hipertensiune în sarcină**

De ales: Slitice centrale (tip clonidină);
Contraindicate: IEC, antagoniştii AT-1.

- **Hipertensivi cu boli vasculare periferice hipertone**

De elecţie: alfa – 1 adrenoliticele de tip prazosin şi blocantele canalelor de Ca^{2+} de tip nifedipină;
Contraindicate: beta-blocante **neselective.**

- **Hipertensivi cu astm bronşic şi BPOC**

De elecţie: BCC tip nifedipină (slab bronhodilatatoare);
Contraindicate: beta-adrenolitice neselective (favorizează bronhoconstricţia, prin blocarea receptorilor beta-2).

- **Hipertensivi cu dislipidemii**

De preferat: alfa -adrenolitice (cresc HDL cu rol antiaterogen, scad LDL şi VLDL cu rol aterogen), reserpina, vasodilatatoarele musculotrope de tip dihidralazină (scad colesterolemia pe o durată de luni sau ani, după întreruperea tratamentului) şi blocantele canalelor de calciu (nu influenţează metabolismul lipidic, dar au efect antiaterogen);

De evitat: diureticele tiazide şi de ansă (cresc LDL, colesterolul total şi triglicеridele); beta-adrenolitice (scad HDL, cresc trigliceridele); alfa-metildopa (scade HDL).

- **Hipertensivi cu diabet zaharat**

În diabet zaharat (tip 1 sau 2) cu proteinurie, de elecţie: IEC;
În diabet zaharat (tip 2), de preferat diuretice în doze mici;
De evitat: diuretice în doze mari; excluse tiazidele (produc hiperglicemie); beta–blocante (induc hipoglicemie şi potenţează greu controlabil antidiabeticele).

- **Hipertensivi cu hipertiroidism**

De elecţie: beta–blocante.

- **Hipertensivi cu osteoporoză**

De elecţie: diuretice tiazide (combat hipercalciuria idiopatică)

- **Hipertensivi cu o boală reumatismală**

Există două alternative:
- Se încearcă evitarea tratamentului cu antiinflamatoare steroidiene şi nesteroidiene (în special indometacin), deoarece produc retenţie hidrosalină; se recomandă tratament antireumatismal nefarmacologic (fizioterapie, hidroterapie);
- Se asociază obligatoriu la farmacoterapia antihipertensivă un diuretic (contracarează retenţia hidrosalină).

La reumaticii trataţi cu săruri de aur sau penicilamină, se contraindică antihipertensive inhibitoare ale enzimei de conversie (tip captopril), deoarece se potenţează efectele adverse.

- **Hipertensivi cu gută**

Contraindicate: diureticele tiazide (produc hiperuricemie).

- **Hipertensivi cu stări depresive**
  Contraindicate: reserpina (depleţie de adrenalină şi serotonină), alfa -metildopa (depleţie de adrenalină), beta -adrenolitice (blocajul receptorilor beta-1 cerebrali).
- **Hipertensivi cu hipertrofie benignă de prostată**
  De elecţie: alfa-1 blocante (tip prazosin).
- **Hipertensiunea generată de feocromocitom**
  Contraindicate: antihipertensivele Slitice (de tip prazosin, propranolol, guanetidină), deoarece pot potenţa HTA (prin sensibilizarea receptorilor adrenergici la catecolamine).

4.1.5.5. Asocieri recomandate

Asocierile de antihipertensive cu mecanisme diferite sunt benefice şi urmărite în terapeutică, în următoarele scopuri:
- potenţarea eficienţei terapeutice;
- reducerea dozelor din fiecare antihipertensiv, cu reducerea RA;
- antagonizarea reciprocă a unor efecte secundare.

Exemple:

a) Asocierea unui diuretic: combate retenţia hidro - salină indusă de simpatolitice şi vasodilatatoare;
b) Asocierea unui beta -adrenolitic: antagonizează (prin blocarea receptorilor beta-1 din aparatul renal juxtaglomerular) creşterea reninei indusă de diuretice şi vasodilatatoarele musculotrope;
c) Asocierea unui beta –adrenolitic: contracarează tahicardia indusă de către vasodilatatoarele musculotrope (prin declanşarea reflexelor simpatice cardiostimulatoare, ca o consecinţă a vasodilataţiei şi hTA).
   Triterapia, cu diuretic + beta-adrenolitic + vasodilatator, contracarează toate aceste trei tipuri de efecte secundare (retenţia hidrosalină, creşterea reninei, tahicardie reflexă);
d) Asocierea unui diuretic antialdosteronic (spironolactonă, triamteren, amilorid) cu un diuretic tiazidic (hidroclorotiazida) echilibrează balanţa potasiului;
e) Asocierea unui IEC reduce incidenţa tahicardiei şi edemul periferic, induse de blocantele canalelor de Ca^{2+} de tip nifedipină.

Asocieri recomandate (ghid OMS-ISH):
- diuretic tiazidic + beta-blocant;
- diuretic tiazidic + IEC (sau antagonist AT-1);
- beta-blocant + alfa-blocant;
- beta-blocant + blocant al canalelor de Ca^{2+} (exclusiv de tip nifedipină);
- blocantele canalelor de Ca^{2+} + IEC.

Asocierile fixe (în produse farmaceutice tipizate) au avantajul creşterii complianţei.

4.1.5.6. Asocieri contraindicate

Atenţie!
Clonidina cu beta-blocantele antrenează HTA paradoxală, la încetarea tratamentului;
Verapamil cu beta-blocantele antrenează deprimare cardiacă periculoasă.

4.1.6. Farmacotoxicologie şi farmacoepidemiologie

Hipotensiunea ortostatică (posturală) reprezintă un efect secundar ce poate să apară frecvent, la tratamentul cu antihipertensive.

Cauza apariţiei hipotensiunii ortostatice:

La schimbarea poziţiei de decubit (culcat) cu poziţia de ortostatism (în picioare), TA este menţinută în limite normale, prin mecanismul reflex simpatic ce produce vasoconstricţie periferică. Dacă mecanismul reflex vasoconstrictor nu intervine prompt, se instalează hipotensiunea ortostatică, manifestată prin ameţeală şi chiar sincopă.

Precauţie: trecere lent şi gradat, din poziţia culcat în ortostatism, trecând prin poziţia şezând (1 -2 minute).

Efectul rebound este un efect advers ce poate să apară la întreruperea bruscă a unui tratament îndelungat şi cu doze mari de antihipertensive, în special simpatolitice (clonidină, beta-adrenolitice). Se manifestă prin: HTA exacerbată şi alte simptome de tip simpatomimetic (tahicardie, palpitaţii, tremor, anxietate, transpiraţii).

Cauza: sensibilizarea receptorilor adrenergici (reglare "up") ca o consecinţă a stimulării deficitare prin neuromediator, datorată fie diminuării exagerate a concentraţiei de neuromediator adrenergic în fanta sinaptică (clonidina), fie blocajului receptorilor instituit de antagoniştii receptorilor (beta-adrenolitice).

Efectul rebound cedează la reluarea tratamentului cu antihipertensivul respectiv.

Precauţie: *oprirea tratamentului nu se va face brusc, ci prin reducerea treptată a dozelor.*

De reţinut: alfa-1 adrenoliticele (tip prazosin) şi neurosimpatoliticele (reserpina) nu induc efect rebound; explicaţia constă în durata lungă de acţiune după întreruperea tratamentului (8-24 ore şi respectiv cca 2 săptămâni).

4.1.7. Interacţiuni

Sinergism, cu potenţarea efectului hipotensiv, la asociere cu:
- vasodilatatoare periferice sau cerebrale (se ajustează doza de antihipertensiv);
- anestezice generale, hipnotice, tranchilizante, neuroleptice.

Antagonism, cu diminuarea efectului antihipertensiv, la asociere cu:
- simpatomimetice (de ex. adrenomimetice antiastmatice), anorexigene amfetaminice;
- antiinflamatoare steroidiene (AIS) şi nesteroidiene (AINS) (produc retenţie hidro – salină, cresc volemia şi Na^+ şi astfel cresc reactivitatea muşchilor netezi vasculari la stimulii vasoconstrictori).
- antidepresive triciclice (tip dezipramină) (care împiedică predominant recaptarea NA şi ADR din fanta sinaptică).

4.2. SIMPATOLITICE

A se vedea Bazele farmacologice la Secţiunea III: Simpatolitice (alfa-adrenolitice, beta-adrenolitice, neurosimpatolitice, simpatolitice centrale).

În continuare, exclusiv farmacoterapia şi farmacografia în HTA.

4.2.1. Simpatolitice centrale

Reprezentanţi:

a) - *agonişti adrenergici alfa-2 presinaptici şi imidazolici I-1 presinaptici:* **clonidina, guanfacin, guanabenz, moxonidina, rilmenidina;**
b) - *neurosimpatolitice cu mecanism central:* **reserpina, alfa -metildopa.**

Afinitatea şi selectivitatea pentru receptorii centrali imidazolici I-1 este crescută la moxonidină şi rilmenidină (faţă de clonidină) şi în consecinţă este disociat efectul farmacoterapeutic antihipertensiv, de cel secundar deprimant central (sedativ).

CLONIDINA

Fter.:

Indicaţii:
- HTA în toate formele, monoterapie sau asociere;
- HTA din sarcină;

- HTA cu glaucom (de elecţie).

Fgraf.:

- *Atenţie! potenţă mare ----> doze mici (sub 1 mg / zi).*
- *CI:* - *încetarea bruscă a tratamentului* (pentru prevenirea efectului rebound, cu criză hipertensivă);
  - *asocierea cu beta -adrenolitice (induce HTA paradoxală la întreruperea bruscă a tratamentului);*
  - *conducători auto, activităţi de precizie.*

Posologie p.o: iniţial 0,075-0,1 mg x 2/zi; creştere gradată până la 0,2-0,6 mg/zi în 2 prize.

MOXONIDINA

Fdin.:

Avantaje (comparativ cu clonidina):

- nu are efect sedativ şi nu provoacă somnolenţă la dozele terapeutice (datorită predominanţei de acţiune asupra receptorilor imidazolici centrali I_1);
- durată de acţiune mai lungă (administrare în doză unică/zi).

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţie: HTA esenţială.

Posologie: p.o. 0,2-0,6 mg/zi, în doză unică.

Prudenţă: şoferi şi activităţi de precizie.

RILMENIDINA

Fdin.:

Avantaje (comparativ cu clonidina):

- nu are efecte centrale şi ca urmare nu este sedativ şi nu induce somnolenţă la dozele terapeutice (deoarece are o selectivitate de acţiune asupra receptorilor imidazolici centrali I_1);
- durată de acţiune mai lungă (administrare în doză unică/zi).

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţie: HTA esenţială.

Posologie: p.o., 1 mg/zi în doză unică; după o lună se poate creşte la 2 mg/zi în 2 prize.

Prudenţă: şoferi şi activităţi de precizie.

4.2.2. Beta-adrenolitice

Reprezentanţi:

- **propranolol** (neselectiv + efecte de tip chinidinic);
- **carvedilol şi labetalol** (neselective + efect alfa -adrenolitic);
- **pindolol** (neselectiv + efect simpatomimetic parţial);
- **metoprolol** (selectiv + efect slab de tip chinidinic);
- **atenolol** (selectiv şi pur).

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţii de elecţie:

- HTA uşoară, ca monoterapie iniţială; de elecţie la tineri (ce nu sunt obligaţi la efort fizic);
- *HTA labilă (cu debit cardiac crescut şi conc. sanguine ridicate de catecolamine);*
- *HTA însoţită de: tahiaritmii, cardiopatie ischemică sau hipertiroidism;*
- Asociere cu dihidralazina (conduce la antagonizarea efectelor secundare ale acesteia şi anume tahicardia reflexă şi creşterea secreţiei de renină);
- Post infarct miocardic, în tratament de lungă durată, reduc evenimentele CV şi scad mortalitatea (evidenţă bazată pe studiile statistice din faza a IV-a).

Dozele sunt crescute treptat, până la atingerea dozei eficiente.

Tratamentul nu se întrerupe brusc (pentru evitarea efectului rebound, mai ales când HTA este însoţită de cardiopatie ischemică).

Posologia p.o în tabel.

Fepid.:

CI (pentru beta -blocante neselective şi selective):

- bradicardie severă, bloc atrio-ventricular;
- asocierea cu clonidină (induce HTA paradoxală la întreruperea tratamentului);
- *asocierea cu verapamil, i.v.* (provoacă deprimare cardiacă periculoasă).

CI (exclusiv pentru beta -blocantele neselective):

- astm bronşic, bronhopneumopatii obstructive (BPOC);
- insuficienţe circulatorii periferice, afecţiuni vasospastice;
- diabet, dislipidemii.

TABELUL V.9.

Posologia (per os) a antihipertensivelor beta - adrenolitice

Grupa farmacodinamică	*DCI*	*Doza* mg/zi (nr. prize)*
Neselective (blocante beta – 1 şi beta – 2)	Nadolol	20 – 160 (1)
	Oxprenolol	40 – 320 (1-2)
	Pindolol	5 – 40 (2-3)
	Propranolol	20 – 320 (2)
	Sotalol	80 – 600 (1-3)
	Tertatolol	5 – 10 (1)
Selective (blocante beta – 1)	Acebutolol	200 – 1200 (1-2)
	Atenolol	50 – 200 (1)
	Betaxolol	20 – 40 (1)
	Bisoprolol	5 – 20 (1)
	Celiprolol	100 – 400 (1)
	Metoprolol	50 – 200 (1-2)
	Talinolol	50 – 100 (1-2)
Beta – adrenolitice şi cu acţiune alfa - adrenolitică	Carvedilol	12,5 – 100 (1-2)
	Labetalol	100 – 800 (2)

* Sunt date limitele zonei terapeutice, de la doza mică iniţială la doza mare acceptabilă la nevoie; dozele de menţinere se situează între aceste două limite.

4.2.3. Alfa – 1 adrenolitice

Reprezentanţi (chinazoline)**: prazosin, doxazosin, terazosin, trimazosin.**

PRAZOSIN

Fter.: HTA, toate formele clinice.

De elecţie în HTA însoţită de: hipertrofie benignă de prostată (blocarea receptorilor prostatici alfa – 1A), insuficienţă circulatorie periferică hipertonă, dislipidemii (efect favorabil asupra metabolismului lipidic), diabet, gută, astm bronşic, insuficienţă cardiacă, tineri ce depun efort.

Fgraf.:

Posologie p.o.: iniţial doze mici, crescute progresiv până la doza eficientă (pentru a evita "fenomenul primei doze"); prima doză = 0,5 mg; prima săptămână: 0,5 mg x 2 / zi; doza eficientă variază între 3 - 30 mg / zi , în 2-3 prize, funcţie de gravitatea HTA; doza de întreţinere: 2-20 mg/zi, în 2-3 prize.

Atenţie! prima doză, culcat şi sub supraveghere (sindromul primei doze: ameţeală, leşin, rar sincopă).

DOXAZOSIN

Avantaje (comparativ cu prazosin):
- absorbţie digestivă completă, cu biodisponibilitate p.o. mare;
- durata mai mare de acţiune ----> administrare 1 doză / zi.

Posologie p.o.: iniţial 1 mg; doze de întreţinere: 1-16 mg/zi, în 1 priză.

TERAZOSIN

Avantaje:
- absorbţie digestivă completă, cu biodisponibilitate p.o. mare (90%);
- durata mare de acţiune ----> administrare 1 doză / zi.

Dezavantaj: fenomenul primei doze foarte puternic ----> hTA intensă (posibil colaps), la iniţierea tratamentului.

Posologie p.o.: iniţial 1 mg; doze de întreţinere: 1-20 mg/zi, în 1- 2 prize.

4.2.4. Neurosimpatolitice

Reprezentanţi: reserpina, alfa –metildopa, guanetidina, betanidina, guanadrel.

RESERPINA

Fter şi Fgraf.:
- HTA uşoară şi moderată;
- Asociere: cu un diuretic sau alte antihipertensive.

Posologie p.o.: iniţial 0,1 mg/zi într-o priză; doze de întreţinere 0,1-0,25-1 mg/zi în 1-2 prize.

Fepid.:
CI: depresie, ulcer gastro-duodenal, sindrom diareic.
Se recomandă: întreruperea tratamentului, cu 2 săptămâni înainte de instituirea anesteziei generale în intervenţiile chirurgicale (deoarece durata efectului după întreruperea tratamentului este lungă).

GUANETIDINA

Fter şi Fgraf.:
Indicată în *HTA severă sau rezistentă, ca antihipertensiv de rezervă;*

Posologie p.o.: doze iniţiale mici (10 mg), care sunt crescute progresiv (în ambulatoriu: 10 mg în prima săptămână; apoi creştere săptămânală cu câte 10 mg); doze de întreţinere 20-50 mg/zi.

Astfel se previn accidentele datorate hTA ortostatice şi se rezolvă problema variabilităţii mari interindividuale (datorată absorbţiei digestive incomplete, cu o variabilitate largă a biodisponibilităţii, cuprinsă între 3 - 30%).

Fepid., CI: feocromocitom.(deoarece guanetidina provoacă sensibilizarea receptorilor adrenergici la catecolamine şi exacerbează HTA din feocromocitom).

ALFA –METILDOPA

Fter. şi Fgraf.:
Indicaţie în *HTA moderată şi severă, ca antihipertensiv de rezervă.*

Se supraveghează funcţia hepatică (deoarece prezintă toxicitate hepatică funcţională, reversibilă; poate evolua spre necroză parenchimatoasă).

Posologie p.o.: iniţial 250 mg x 2/zi; se creşte progresiv la nevoie, până la 3 g/zi; doze de întreţinere 500 – 2000 mg/zi în 1 -2- prize.

Fepid.: *CI: depresivi, hepatici (hepatită acută, ciroză).*

4.2.5. Ganglioplegice

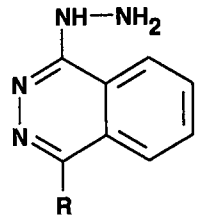
Tip: trimetafan.
Fter. şi Fgraf.:
- Eficacitate antihipertensivă foarte mare (cu anularea tonusului şi reflexelor simpatice vasomotoare şi cardiostimulatoare) ----> *antihipertensive de rezervă, administrate exclusiv în spital, sub monitorizare strictă a TA;*
- Indicaţii: hipotensiune controlată în timpul unor intervenţii chirurgicale; unele urgenţe hipertensive (ex. HTA cu anevrism disecant de aortă);
- Administrare i.v. în perfuzie.

4.3. VASODILATATORE MUSCULOTROPE

Reprezentanţi: hidralazine (hidralazina, dihidralazina), nitroprusiat de sodiu, diazoxid, minoxidil, **papaverină.**

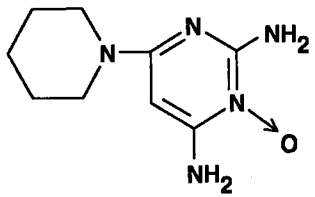
Clasificarea vasodilatatoarelor musculotrope, funcţie de teritoriul vasodilataţiei:
-arterial (hidralazine, diazoxid, minoxidil);
-arterial şi venos (nitroprusiat).

Derivaţi de ftalazină



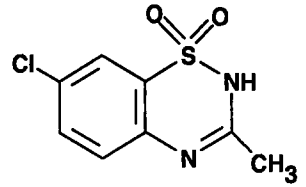
Hidralazina **[R=—H]**
Dihidralazina **[R=—NH—NH_2]**

Derivat de pirimidină



Minoxidil

Derivat de benzotiadiazină



Diazoxid

Fig. V.12. Structurile chimice ale unor antihipertensive vasodilatatoare cu mecanism musculotrop

HIDRALAZINE (HIDRAZINOFTALAZINE)

Tip: hidralazină (hidrazino -1- ftalazina), **dihidralazină** (dihidrazino -1,4- ftalazina).

Fcin.:

- per os, biodisponibilitate redusă (25 - 35%), datorită efectului înalt al primului pasaj hepatic;
- biotransformare hepatică prin N-acetilare; polimorfismul acetilazelor împarte populaţia în *indivizi acetilatori lenţi şi rapizi (în procent mai mic).*

Fdin.:

- vasodilataţie arteriolară cu scăderea rezistenţei vasculare periferice şi hTA diastolică;
- *creşte compensator secreţia de renină (= dezavantaj);*
- *tahicardie reflexă ce creşte debitul cardiac;*
- volumul circulant creşte; este crescut fluxul sanguin visceral (renal, splanhnic, coronar), cu condiţia ca scăderea TA să nu fie prea mare (= avantaj);
- scade colesterolemia (efect favorabil, cu durată de luni sau ani, după întreruperea administrării);

Autolimitarea efectului antihipertensiv se instalează în timp, datorită intervenţiei mecanismelor reflexe simpatice.

Mecanismul acţiunii vaodilatatoare musculotrope: probabil prin stimularea guanilatciclazei (GC) şi creşterea GMPc în celulele muşchilor netezi vasculari.

Ftox. şi Fepid.:

RA:

- cefalee de tip migrenos (datorită vasodilataţiei);
- tahicardie, palpitaţii; cu posibilă accentuare a unei cardiopatii ischemice;
- parestezii, polinevrite (antagonizate prin asociere cu vitamina B6);
- *colagenoze, cu manifestare de poliartrită reumatoidă (P.C.E) sau lupus eritematos diseminat (L.E.D);* apar la doze peste 200 - 300 mg / zi , administrate timp îndelungat, mai ales la indivizii acetilatori lenţi; sunt reversibile.

CI: tahicardie, cardiopatie ischemică.

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţii:

- HTA forme moderate şi severe;
- i.v., în urgenţe hipertensive;
- insuficienţă cardiacă (ca urmare a vasodilataţiei arteriolare, scade rezistenţa periferică şi scade postsarcina).

Efectul antihipertensiv maxim, la administrare repetată, se instalează în 10 -14 zile.

Asocierea cu un beta-adrenolitic este indicată pentru combaterea autolimitării efctului antihipertensiv, prin antagonizarea efectelor reflexe secundare (tahicardia, creşterea debitului cardiac şi reninei).

Căi de administrare: per os, iar în urgenţe i.m. sau i.v.; doza maximă = 200 mg / zi.

Posologie: p.o., iniţial 12,5 mg x 2- 4/zi; se crşte progresiv , după caz până la max. 200 mg/zi; doză de întreţinere 50 – 200 mg/zi în 2 – 4 prize.

NITROPRUSIAT DE SODIU

Sin.: nitrofericianură de sodiu. Str. chim.: derivat de nitrofericianid.

Propr. fiz.-chim.: cristale rubinii. În soluţie se descompune repede. De aceea prepararea soluţiei injectabile se face extemporaneu şi utilizarea în max. 4 ore; păstrarea soluţiei în flacoane colorate sau învelite cu folie opacă. Alterarea soluţiei este semnalată de modificarea culorii normale brune în albastru închis (reducere la fier feros).

ATENŢIE! Nu se asociază în perfuzie cu nici un alt medicament.

Fcin.: biotransformare în sânge la cianat, care este apoi metabolizat hepatic în tiocianat;

T1/2 foarte scurt al nitroprusiatului (câteva minute) explică durata foarte scurtă de acţiune şi utilizarea în perfuzie i.v.;

T1/2 foarte lung al metabolitului tiocianat (eliminat renal în cca 4 zile) explică methemoglobinemia, la acumulare.

Fdin.:

- vasodilataţie pe arteriole şi venule cu hTA de scurtă durată;
- scade post- şi presarcina (favorabil în insuficienţa cardiacă);
- creşte secreţia de renină.

Mecanismul acţiunii vasodilatatoare musculotrope: probabil prin NO eliberat, cu stimularea guanilciclazei (GC).

Ftox.

- methemoglobinemie, prin acumulare de tiocianat (la administrare peste 2 -3 zile);
- *atenţie! colaps, la supradozare!*

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţii: i.v. în urgenţe hipertensive (encefalopatie hipertensivă, AVC hemoragic, glomerulonefrită acută, eclampsie, edem pulmonar acut datorat insuficienţei ventriculare stângi cu hipertensiune, insuficienţă coronariană acută, crize hipertensive din feocromocitom).

Posologie: Administrare i.v., dizolvat şi diluat extemporaneu, în sol. de glucoză 5%, (100 mg la 1000 ml), în perfuzie cu ritm atent controlat, sub monitorizarea TA (pentru a preveni colapsul). Rata de perfuzie = 0,0005 – 0,008 mg / kg / minut (a nu se depăşi 0,01 mg / kg / minut). Durata, max. 2-3 zile (pentru a evita acumularea de tiocianat methemoglobinizant).

DIAZOXID

Str. chim.: derivat de benzotiadiazină.

Fdin.:

- arteriolodilataţie cu scăderea TA diastolice şi sistolice;
- tahicardie reflexă cu creşterea debitului cardiac;
- creşte activitatea reninei;
- retenţie hidrosalină;
- hiperglicemie (prin diminuarea eliberării insulinei pancreatice şi utilizării glucozei intracelular);
- relaxarea musculaturii netede viscerale: tub digestiv, uretere, miometru (normal şi gravid);

Mecanismul acţiunii relaxante pe muşchii netezi: probabil efect antagonist faţă de Ca^{2+}.

Ftox. şi Fepid.:

RA:

- insuficienţă circulatorie coronariană şi cerebrală (la scăderea brutală a TA);
- retenţie hidrosalină cu edeme (la administrare repetată);
- *hiperglicemie (accentuată de diuretice tiazide ----> se evită asocierea);*
- oprirea contracţiilor uterine, în travaliu.

CI:

- hemoragii cerebrale, sângerări postoperatorii;
- insuficienţă coronariană acută, infarct de miocard;
- diabet necompensat.

Fter. şi Fgraf.:
Indicaţie de elecţie, pe cale i.v.:
- în tratamentul de urgenţă al HTA severe;
- în urgenţe hipertensive (encefalopatie hipertensivă acută, glomerulonefrită acută, eclampsie, decompensări cardiace acute, etc).

Posologie: administrare i.v. 50-150 mg repetat la nevoie, la 5 – 15 min., în tratament de scurtă durată (max. 5 zile).

MINOXIDIL

Fter:
Indicaţii:
- antihipertensiv de rezervă, pentru cazuri grave de HTA refractară la alte tratamente; asociere obligatorie: cu diuretic (furosemid) şi beta -blocant.
- *tratamentul alopeciei, în aplicaţii locale (sol. 2%).*

Posologie: p.o.: iniţial 5 mg x 1/zi; doze de întreţinere: 5-40 mg/zi în 1-4 prize.

Ftox.: *RA frecvente şi grave* (tahicardie reflexă cu agravarea cardiopatiei ischemice; retenţie severă de apă cu edeme generalizate, chiar *edem cerebral şi hidropericard;* hirsutism reversibil).

4.4. BLOCANTELE CANALELOR DE CALCIU

4.4.1. Baze fiziologice

4.4.1.1. Rolul calciului

Ionul Ca^{2+} are rol declanşator în cuplarea excitaţie - contracţie, în muşchii striaţi, netezi şi cardiaci.

În muşchii striaţi scheletici, calciul necesar contracţiei este eliberat din reticulul sarcoplasmic, de către potenţialul de acţiune; dependenţa contracţiei de calciul extracelular este mică.

Spre deosebire de muşchii striaţi, în muşchii netezi şi miocard, contracţia este dependentă de calciul extracelular.

În miocard, intrarea calciului extracelular în celulă, sub acţiunea potenţialului de acţiune, antrenează eliberarea unei cantităţi de calciu din depozitele reticulului sarcoplasmic. Creşterea concentraţiei de calciu liber în citoplasmă permite formarea complexului calciu - troponină, ce va declanşa mecanismele contracţiei, prin alunecarea filamentelor de actină peste filamentele de miozină, cu formarea actomiozinei.

În muşchii netezi, calciul este stocat puţin şi contracţia depinde de influxul de calciu extracelular indus de potenţialul de acţiune. Concentraţia crescută de calciu liber intracelular permite formarea complexului calciu - calmodulină şi declanşarea mecanismului contractil, cu formarea actomiozinei.

Intrarea calciului extracelular, în celulă, în timpul potenţialului de acţiune, are loc la nivelul canalelor ionice de calciu, dependente de voltaj.

4.4.1.2. Canalele de calciu dependente de voltaj

Tipurile de canale ionice de calciu dependente de voltaj sunt: L ("long lasting"), T ("transient"), N ("neuronal"), P ("Purkinje").

Medicamentele, cunoscute ca blocante ale canalelor de calciu voltaj-dependente, acţionează exclusiv asupra canalelor de tip L ("long lasting" = lente).

Canalele de calciu lente L au prag de activare înalt şi rată de inactivare lentă şi se află în membranele neuronilor, celulelor endocrine şi miocitelor cardiace şi netede.

(A se vedea la N.B. Cristea A.N., 1998, cap. 6.: Canalele de calciu dependente de voltaj).

4.4.2. Definiţie

Medicamentele blocante ale canalelor ionice de calciu dependente de voltaj (= antagoniştii calciului = anticalcice) blochează selectiv canalele de calciu lente L, inhibând specific influxul de calciu extracelular în celulă, la apariţia potenţialului de acţiune; astfel ele deprimă funcţiile celulare dependente de influxul de calciu.

4.4.3. Mecanismul de acţiune

Canalele lente de calciu prezintă pe subunitatea alfa-1, trei situsuri alosterice, ce fixează specific cele trei clase chimice de medicamente blocante ale canalelor de calciu şi anume:
- 1, 4-dihidropiridine (tip nifedipin);
- benzotiazepine (tip diltiazem);
- fenilalchilamine (tip verapamil).

4.4.4. Clasificare

a) Funcţie de structura chimică:
- Blocante selective:
  - Dihidropiridine (tip nifedipină): nifedipina, amlodipina, felodipina, fendilina, isradipina, lacidipina, lercanidipina, nicardipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina;
  - Benzotiazepine (tip diltiazem): diltiazem.
  - Fenilalchilamine (tip verapamil): verapamil, gallopamil, tiapamil;
- Blocante neselective:
  - Difenilpropilamine: prenilamina, perhexilina;
  - Fenilpiperazine: cinarizina, flunarizina, lidoflazina, trimetazidina;
  - Alte structuri: bepridil, benciclan.

b) Funcţie de specificitatea de organ şi ţesut şi acţiunea dominantă:
- **Predominant vasodilatatoare arteriolare periferice (antihipertensive): tip nifedipină;**
- **Predominant vasodilatatoare coronariene (antianginoase): tip diltiazem;**
- **Predominant deprimante cardiace, pe miocardul contractil şi ţesutul nodal (antiaritmice): tip verapamil.**

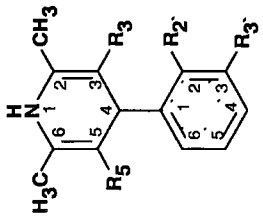
Ordinea descrescătoare a afinităţii şi intensităţii acţiunilor este următoarea:

Nifedipina: arteriole periferice > arteriole coronare >> miocard contractil >>>> miocard excito-conductor nodal;

Diltiazem: arteriole coronare > arteriole periferice > miocard contractil = ţesut nodal;

Verapamil: ţesut nodal >> miocard contractil = vase.

Dihidropiridine



Denumirea	R_3	R_5	R_2'	R_3'	Alte deosebiri
Nifedipina	$-COOCH_3$	$-COOCH_3$	$-NO_2$	$-H$	-
Amlodipina	$-COOC_2H_5$	$-COOCH_3$	$-Cl$	$-H$	Radicalul din poziţia 2 este: $CH_2O(CH_2)_2NH_2$
Felodipina	$-COOC_2H_5$	$-COOCH_3$	$-Cl$	$-Cl$	-
Lacidipina	$-COOC_2H_5$	$-COOC_2H_5$	$-CH=CH-COO-C(CH_3)_3$	$-H$	-
Lercanidipina	$-COO-C(CH_3)_2-CH_2-N(CH_3)-(CH_2)_2-CH(C_6H_5)_2$	$-COOCH_3$	$-H$	$-NO_2$	-
Nimodipina	$-COO-(CH_2)_2-OCH_3$	$-COOCH(CH_3)_2$	$-H$	$-NO_2$	-
Nisoldipina	$-COO-CH_2-CH(CH_3)_2$	$-COOCH_3$	$-NO_2$	$-H$	-
Nitrendipina	$-COOC_2H_5$	$-COOCH_3$	$-H$	$-NO_2$	-

Fig. V.13. Structurile chimice ale unor antihipertensive, blocante ale canalelor de calciu, de tip nifedipină

4.4.5. Farmacodinamie

4.4.5.1. Acţiunile principale, utilizate în terapeutică

Sunt.
- *antihipertensivă;*
- *antianginoasă;*
- *antiaritmică.*

4.4.5.2. Efecte la nivelul inimii

- acţiune inotrop negativă cu diminuarea debitului – bătaie şi efect antihipertensiv;
- acţiune cronotrop negativă (dar frecvenţa cardiacă nu este modificată, datorită intervenţiei simpaticului ca reflex la hipotensiune);
- acţiune dromotrop negativă, exclusiv la nivelul nodului atrio-ventricular (AV);
- scăderea postsarcinii (consecinţă a arteriolodilataţiei);
- scăderea travaliului cardiac şi consumului de oxigen (consecinţe ale efectului inotrop negativ şi scăderii postsarcinii), cu efect antianginos;
- creşterea aportului de oxigen (consecinţă a coronarodilataţiei);
- diminuă ischemia miocardică şi riscul fibrilaţiei ventriculare;
- efect antiaritmic (consecinţă a deprimării ţesutului nodal, precum şi a ameliorării oxigenării miocardului).

Intensitatea efectelor deprimante cardiace scade în ordinea: verapamil> diltiazem> nifedipina.

4.4.5.3. Efecte la nivelul vaselor

- vasodilataţie coronariană (coronarodilataţie) cu creşterea debitului sanguin coronarian şi aportului de oxigen cu reducerea ischemiei miocardice şi efect antianginos;
- vasodilataţia arteriolelor sistemice (arteriolodilataţie) cu diminuarea rezistenţei periferice şi scăderea TA;
- circulaţia cerebrală este crescută; circulaţia renală nu este modificată;
- efect antianginos (consecinţă a creşterii perfuziei miocardului şi aportului de oxigen prin coronarodilataţie, precum şi a reducerii consumului de oxigen prin scăderea travaliului cardiac);
- efect antihipertensiv (consecinţă a arteriolodilataţiei cu scăderea rezistenţei vasculare periferice, precum şi a deprimării miocardului cu scăderea debitului cardiac).

Intensitatea efectelor vasculare scade în ordinea: nifedipina > diltiazem > verapamil.

4.4.6. Farmacoterapie şi farmacografie

4.4.6.1. Indicaţiile terapeutice

Indicaţiile terapeutice ale blocantelor canalelor de calciu sunt: HTA, cardiopatie ischemică, tahiaritmii.

Prescrierea se face în funcţie de profilul farmacodinamic corelat cu specificitatea de ţesut, astfel:

- în HTA: nifedipina (scăderea rezistenţei periferice), verapamil (scăderea debitului cardiac);

- în angina cronică şi vasospastică: diltiazem, nifedipină, verapamil;
- în tahiaritmii supraventriculare (tahicardie atrială, flutter şi fibrilaţie atrială): verapamil, diltiazem.

4.4.6.2. Indicaţiile în HTA

Blocantele canalelor de calciu sunt indicate în toate etapele terapiei HTA:
- ca monoterapie iniţială; de elecţie la vârstnici;
- în asociere cu alte antihipertensive (diuretice, alfa-blocante, inhibitoare ale enzimei de conversie).

De elecţie în HTA însoţită de:
- angină pectorală (au şi efect antianginos);
- tahiaritmii supraventriculare (verapamil);
- insuficienţe circulatorii periferice, vasospasm (sunt vasodilatatoare);
- insuficienţă renală cronică (nu diminuă circulaţia renală);
- astm bronşic (favorizează bronhodilataţia);
- diabet (nu influenţează);
- dislipidemii (nu accentuează şi au efect antiaterogen);
- sarcină (scad contractilitatea miometrului gravid).

Posologia p.o. în tabel.

TABELUL V.10.

Posologia (per os) a antihipertensivelor blocante ale canalelor de Ca^{2+}

Grupa farmacodinamică	*DCI*	*Doza* mg/zi (nr. prize)*
Tip nifedipină (dihidropiridine)	Amlodipina	5 – 20 (1-2)
	Felodipina	5 – 20 (2-4)
	Isradipina	2,5 – 10 (2)
	Lacidipina	2 – 4 (1)
	Lercanidipina	5 – 20 (1)
	Nicardipina	20 – 120 (1-3)
	Nifedipina	30 – 90 (4)
	Nimodipina	30 – 180 (4)
	Nisoldipina	5 – 30 (1-2)
	Nitrendipina	20 – 40 (1-2)
Tip diltiazem (benzotiazepine)	Diltiazem	90 – 360 (2-4)
Tip verapamil (fenilalchilamine)	Verapamil	180 – 480 (2-4)

* Sunt date limitele zonei terapeutice, de la doza mică iniţială la doza mare acceptabilă la nevoie; dozele de menţinere se situează între aceste două limite.

4.4.7. Farmacoepidemiologie

CI: IC congestivă, bloc AV (grad 2 şi 3).

În insuficienţa cardiacă (IC) congestivă blocantele canalelor de calciu produc agravare şi sunt CI (cele de tip verapamil şi diltiazem).

Excepţie face nifedipina (şi blocantele de tip nifedipină), deoarece prin scăderea intensă a rezistenţei vasculare diminuă postsarcina inimii şi compensează astfel efectul inotrop negativ.

Asocieri CI: verapamil sau diltiazem + beta -adrenolitice (induc bloc A-V şi deprimare ventriculară).

NIFEDIPINA

Str. chim.: derivat dihidropiridinic.

Fcin.:
- absorbţie bună sublingual şi p.o. (90%);
- biotransformare hepatică intensă cu efect înalt al primului pasaj şi *biodisponibilitate p.o. redusă* (media 50%); *variabilitate mare interindividuală;*
- difuziune foarte bună şi distribuţie largă; difuziune prin placentă (fără efect teratogen); difuziune în laptele matern (fără contraindicarea alăptatului).

Fdin.:
- arteriolodilataţie periferică cu scăderea rezistenţei vasculare periferice şi *efect antihipertensiv;*
- coronarodilataţie intensă cu *efect antianginos;*
- deprimare cardiacă redusă: acţiune inotrop negativă slabă; nu deprimă nodul sinusal şi nodul A-V (nu influenţează conducerea A-V); avantaj: *nu are CI în bradicardie şi bloc A-V grd.I;*
- tahicardie reflexă, consecutivă hipotensiunii (mai frecventă, comparativ cu diltiazem şi verapamil); posibilă chiar şi creşterea reflexă a contractilităţii cu creşterea debitului cardiac;
- *bronhodilataţie slabă;*
- scade contractilitatea miometrului (mai evident pe uter gravid).

Ftox.:

RA:
- circulatorii: hTA ortostatică, ameţeli, cefalee, bufeuri vasomotorii, edeme (consecinţa vasodilataţiei);
- cardiace: tahicardie, palpitaţii (consecinţa reflexelor simpatice compensatoare)
- nervoase: nervozitate, tulburări de somn, fenomene depresive;
- musculare: senzaţie de oboseală musculară;
- digestive: greaţă (frecvenţă mare: cca 10%).

Fter.:

Indicaţii:
- ca antihipertensiv, în toate formele de HTA, ca monoterapie sau în asociere;
- ca antianginos (angină vasospastică, angină cronică stabilă);
- în insuficienţa cardiacă cu HTA, ce necesită tratament vasodilatator (excluse: verapamil şi diltiazem).

De elecţie în HTA asociată cu: boală coronariană sau astm (are efect bronhodilatator slab).

Recomandată în *HTA indusă de sarcină,* deoarece are următoarele avantaje: nu scade fluxul sanguin uterin, nu afectează hemodinamica fetală, scade contractilitatea miometrului, nu are efect teratogen.

Fgraf.:

Posologie:
- P.o., iniţial 10 mg x 3-4/zi; doze de întreţinere 10 - 30 mg x 3 -4 / zi;
- Sublingual, 10 mg o dată, repetat la 30 minute; efect rapid, util în urgenţe hipertensive.

Atenţie! Reducerea dozelor, corespunzător, în caz de:
- *insuficienţă hepatică sau renală* (când scade epurarea hepatică sau renală);
- *asociere cu cimetidină* (care este inhibitor enzimatic şi scade epurarea hepatică).

4.5. INHIBITOARELE SISTEMULUI RENINĂ - ANGIOTENSINĂ

Clasificare, funcţie de mecanismul de acţiune asupra sistemului renină - angiotensină:

*a) **Inhibitoare specifice ale ECA*** (= enzima de conversie a angiotensinei I, în angiotensina II vasoconstrictoare):
- forme active ca atare:captopril, lisinopril;
- prodroguri (esteri): benazepril, cilazapril, enalapril, fosinopril, moexipril, perindopril, ramipril, quinapril, trandolapril, zofenopril;

*b) **Antagonişti ai angiotensinei II, la nivelul receptorilor AT-1:*** saralazina, candesartan, eprosartan, losartan, valsartan, irbesartan, telmisartan.

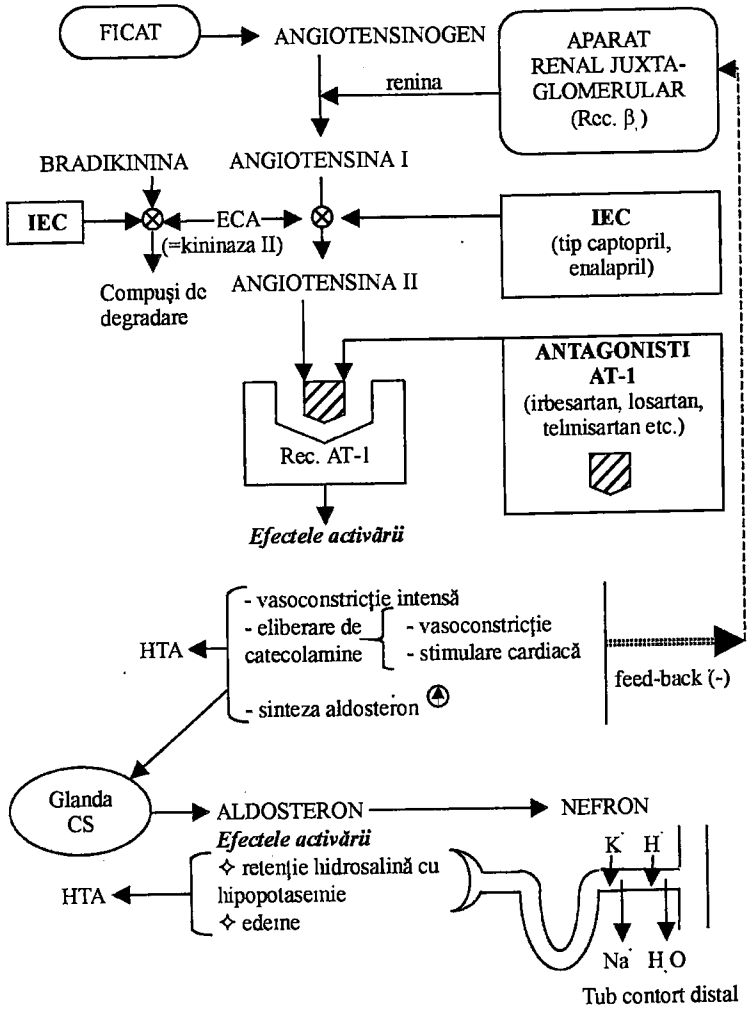


Fig. V.14. Schema locurilor şi mecanismelor de acţiune antihipertensivă ale inhibitoarelor enzimei de conversie (IEC) şi antagoniştilor receptorilor AT-1 ai angiotensinei II

4.5.1. Inhibitoarele ECA (IEC)

4.5.1.1. Clasificare

- *Substanţe active*: tip captopril (captopril, lisinopril);
- *Prodroguri* (bioactivate în organism): tip enalapril.

Prodrogurile au efect prelungit ----> administrare 1 doză / zi.

Derivaţi de prolină

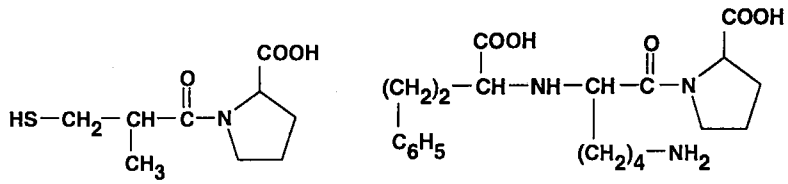


Fig. V.15. Structurile chimice ale unor antihipertensive inhibitoare ale enzimei de conversie a angiotensinei (IEC), active ca atare

4.5.1.2. Mecanisme

a) IEC inhibă specific enzima de conversie a angiotensinei (= ECA), împiedicînd astfel transformarea angiotensinei I (decapeptid) în angiotensina II (octapeptid activ vasoconstrictor) cu reducerea cantităţii de angiotensină II şi diminuarea efectelor de care este responsabilă angiotensina II, cu următoarele consecinţe:
- diminuarea stimulării receptorilor angiotensinici AT-1, precum şi diminuarea stimulării simpaticului şi eliberării de catecolamine ----> arteriolodilataţie, cu reducerea rezistenţei periferice (fără tahicardie reflexă);
- diminuarea secreţiei de aldosteron cu diminuarea retenţiei hidrosaline;
- creşterea secreţiei de renină (feed back pozitiv, indus de scăderea concentraţiei de angiotensină II), inoperantă datorită inhibiţiei ECA;

(A se vedea: Bazele fiziopatologice, la punctul 4.1.1.).

b) IEC acţionează nu numai asupra sistemului renină - angiotensină endocrin de la nivel renal, ci şi asupra sistemelor renină - angiotensină paracrine de la nivelul vaselor şi inimii, având efect cardio-protector în cazul HTA cu insuficienţă cardiacă; contracarează tendinţa spre hipertrofie a pereţilor arteriali şi a ventriculului stâng (controlează remodelarea cardiacă).

c) ECA fiind identică cu kininaza II responsabilă de degradarea şi inactivarea bradikininei (vasodilatator), se înregistrează creşterea cantităţii de bradikinină, cu stimularea biosintezei de prostaglandine vasodilatatoare (PGE2, PGI2) şi manifestarea efectelor bradikininei şi a PG vasodilatatoare, adică vasodilataţie, ce contribuie la efectul antihipertensiv al IEC şi RA alergice.

4.5.1.3. Farmacocinetică

Profilul farmacocinetic al IEC prezintă unele diferenţe, funcţie de forma administrată:
- forma activă (captopril, lisinopril);
- forma de prodrog ester (enalapril, benazepril, cilazapril, fosinopril, perindopril, ramipril, quinapril, trandolapril, etc).

Absorbţia per os este bună şi rapidă, dar:
- este dimunuată în prezenţa alimentelor, în cazul compuşilor activi;
- nu este modificată de alimente, în cazul compuşilor esteri.

Biotransformarea:
- inactivează formele active;
- *bioactivează prin dezesterificare hepatică, prodrogurile.*

Distribuirea tisulară este largă, excepţie făcând SNC (nu traversează bariera hemato - encefalică).

Conc. plasmatică max. este atinsă:
- la cca 1h, în cazul compuşilor administraţi în forme active;
- la cca 4h, în cazul prodrogurilor.

T1/2 "efectiv" al formelor active (rezultate din unele prodroguri prin biotransformare) este prelungit, datorită afinităţii mari şi legării în procent ridicat de ECA de la nivelul unor sisteme renină - angiotensină tisulare; acest fenomen explică durata lungă de acţiune a acestor IEC şi administrarea în priză unică / zi (ex. benazepril, cilazapril, fosinopril, perindopril, ramipril, trandolapril).

4.5.1.4. Farmacodinamie

Acţiuni farmacodinamice:
- arteriolodilataţie cu scăderea rezistenţei arteriolare periferice şi postsarcinii;
- efect antihipertensiv (reduc TA diastolică > sistolică);
- ameliorarea performanţei inimii (consecinţă a scăderii postsarcinei);
- efect cardio-protector, în HTA cu insuficienţă cardiacă (este prevenită hipertrofia ventriculului stâng);
- dilatarea arteriolelor glomerulare; fluxul sanguin renal creşte, dar filtrarea glomerulară nu este modificată;
- reflexele vegetative circulatorii, frecvenţa cardiacă şi debitul cardiac nu sunt modificate.

4.5.1.5. Farmacotoxicologie – Farmacoepidemiologie

IEC sunt antihipertensive bine tolerate, în condiţiile unei utilizări corecte.

RA au frecvenţă mică, fiind favorizate de: dozele mari (mai ales la începutul tratamentului), insuficienţa renală, bolnavi cu riscuri.

RA semnalate la IEC sunt:
- hTA (inclusiv hTA ortostatică) pronunţată la începutul tratamentului, în special la prima doză; efectul este favorizat de următoarele situaţii: asocierea cu un diuretic, dieta hiposodată, insuficienţă renală (atenţie la vârstnici); profilaxia hTA este indicată la farmacografie (punctul 4.5.1.7.);
- *tuse uscată şi obstrucţie nazală* (datorate excesului de bradikinină şi PG);
- *tulburări de gust (= disgeuzie)*, manifestate ca gust metalic sau reducerea discriminării gustului; fenomenul este mai frecvent în primele 3 luni, la doze mari;
- erupţii cutanate (pruriginoase, maculopapuloase), în prima lună; dispar apoi; sunt atribuite excesului de bradikinină;
- *edem angioneurotic*, rar dar grav, la începutul tratamentului (este incriminat excesul de bradikinină);
- insuficienţă renală, reversibilă; apare rar, la bolnavi cu risc şi este favorizată de tratament diuretic intens (mecanismul probabil: diminuarea filtrării glomerulare, din cauza diminuării controlului retroactiv exercitat fiziologic de angiotensina II);
- hiperkaliemie (datorată diminuării excesive a secreţiei de aldosteron);
- hematologice (neutropenie, leucopenie, anemie aplastică), rare dar grave; factori favorizanţi: boli hematologice, tratament cu medicaţie imunodepresivă;
- centrale (stări de excitaţie, depresie, oboseală).

CI: sarcină, hiperkaliemie.

4.5.1.6. Farmacoterapie

IEC sunt antihipertensive eficace atât în *monoterapie*, cât mai ales în *asociere cu diuretice* (rezolvă peste 90% cazuri de HTA).

De elecţie în următoarele cazuri de HTA: insuficienţă cardiacă, disfuncţia VS, post infarct miocardic, boli vasculare periferice, nefropatie diabetică (boli în care beta -adrenoliticele sunt CI).

Asocieri indicate:
- Biterapie: IEC + diuretic tiazidic sau blocant al canalelor de calciu;
- Triterapie: IEC + diuretic tiazidic + beta -blocant sau simpatolitic central (în cazuri rebele de HTA).

4.5.1.7. Farmacografie

Măsuri farmacografice pentru evitarea RA, la farmacoterapia cu IEC:
- Iniţial, doze mici (1/4 - 1/2 din doza obişnuită);
- Medicaţia diuretică anterioară şi dieta hiposodată sunt întrerupte cu 2 -3 zile înainte;
- Asocierea IEC cu diuretice se începe cu doze mici de diuretic;
- CI: asocierea cu diuretice antialdosteronice hiperkaliemiante (spironolactonă, amilorid, triamteren), deoarece se potenţează hiperkaliemia;
- Monitorizarea funcţiei renale la bolnavi cu risc şi întreruperea IEC la diminuarea funcţiei renale.

Atenţie! Potenţa IEC prodroguri moderne este mai mare şi dozele eficace sunt mai mici.

Posologia în tabel.

TABELUL V.11.

Posologia (per os) a antihipertensivelor inhibitoare ale enzimei de conversie a angiotensinei II (IEC) şi antagonişti ai receptorilor AT – 1 ai angiotensinei II

Grupa farmacodinamică	*DCI*	*Doza* mg/zi (nr. prize)*
IEC active	Captopril	12,5 – 300 (2-3)
	Lisinopril	2,5 – 40 (1)
IEC prodroguri	Enalapril	5 – 40 (1-2)
	Benazepril	5 – 40 (1-2)
	Cilazapril	0,5 – 5 (1)
	Fosinopril	10 – 40 (1-2)
	Perindopril	2 – 8 (1)
	Quinapril	5 – 40 (1-2)
	Ramipril	1,25 – 10 (1)
	Trandolapril	1 – 4 (1)
Antagonişti AT - 1	Candesartan (cilexetil)	8 – 16 (1)
	Eprosartan	400 – 800 (1)
	Irbesartan	75 – 300 (1)
	Losartan	25 – 100 (1-2)
	Telmisartan	20 – 80 (1)
	Valsartan	80 – 160 (1)

* Sunt date limitele zonei terapeutice, de la doza mică iniţială la doza mare acceptabilă la nevoie; dozele de menţinere se situează între aceste două limite.

CAPTOPRIL

Str. chim.: derivat de L-prolină cu o grupare sulfhidril; formă activă.

Fcin.: caracteristică pentru IEC forme active, cu următoarele coordonate:

- absorbţie rapidă pe nemâncate;
- *biodisponibilitate bună pe nemâncate (cca 70%) şi redusă pe mâncate (30 - 40%);*
- conc. plasmatică max. la cca 1h;
- biotransformare la nivelul grupării -SH rezultând metaboliţi cu punţi disulfurice (dimer disulfidic; disulfuri cu compuşi tiolici endogeni);

- eliminare renală (peste 50% biotransformat); clearance-ul renal scade semnificativ în insuficienţa renală;
- *T 1/2 scurt (cca 2 -3h), creşte foarte mult în insuficienţa renală (T1/2= 20 - 40 h, la un Cl creatinină sub 20 ml / min.);*
- nu difuzează prin bariera hematoencefalică;
- difuzează puţin în laptele matern (realizând o conc. de 1%, din conc. sanguină maternă).

Fdin.: caracteristică pentru IEC (a se revedea).

Ftox. şi Fepid.:

- RA caracteristice pentru IEC (a se revedea), dar *frecvenţa este mai ridicată* faţă de alte IEC (erupţiile cutanate pot înregistra o frecvenţă mai mare de 5%: cca 4 - 7%).
- Precauţii în: insuficienţă renală, boli hematologice, colagenoze.

Fter. şi Fgraf.: principii de farmacoterapie şi farmacografie, caracteristice pentru IEC (a se revedea).

Indicaţii:

a) HTA forme uşoare şi moderate, cu funcţie renală normală;

b) IC congestivă, post IMA.

Preferat la hipertensivi cu: insuficienţă cardiacă, insuficienţă vasculară periferică, diabet (la care beta -adrenoliticele sunt CI).

Posologie p.o. (pe nemâncate):

- iniţial 12,5-25 mg x 1-2/zi;
- doze de menţinere: 50-150 mg/zi în 2-3 prize;
- uzual 50 mg / zi (o priză unică dimineaţa sau 2 prize la 12 ore);
- în insuficienţă renală sau la bolnavi cu risc (depleţie mare de sodiu, hipovolemie, etc), iniţial doză zilnică redusă (6,25 sau 12,5 mg / zi);
- în forme severe, max. 300 mg / zi (în 2 -3 prize); creşterea dozei zilnice se face treptat, la intervale de 2 săptămâni, funcţie de TA.

Asocieri preferenţiale: diuretice tiazide şi beta -adrenolitice.

Asocierea diureticului se face iniţial în doză mică, ce este crescută la 1 -2 săptămâni.

ATENŢIE! CI: asocierea cu diuretice antialdosteronice (care reţin potasiul şi exacerbează potasemia).

LISINOPRIL

Este formă activă.

Avantaje:

- efect de durată lungă ----> administrare 1 doză / zi;
- relativ bine tolerat.

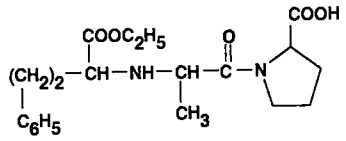
Fter. şi Fgraf.:

Indicaţii: HTA, IC congestivă.

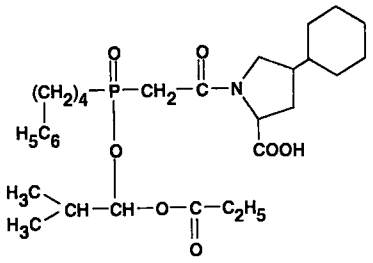
Posologie (p.o.):

- doza iniţială, 2,5 mg/zi;
- doza de întreţinere (în doză unică zilnică): în HTA, 10-20 mg/zi (max. 40 mg/zi); în IC, 5-20 mg/zi.

Derivaţi de prolină

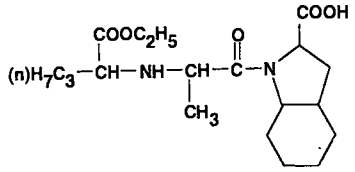


Enalapril

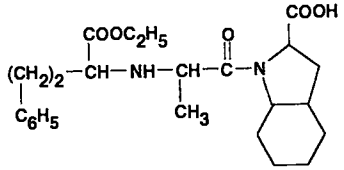


Fosinopril

Derivaţi hidrogenaţi ai indolului

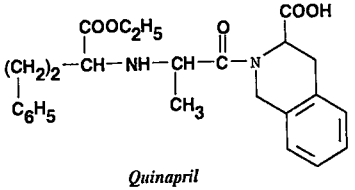


Perindopril



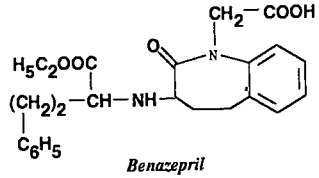
Trandolapril

Derivat de izochinolină



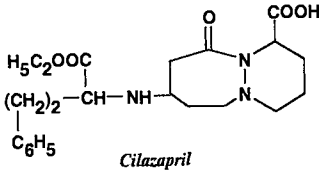
Quinapril

Derivat de benzazepină



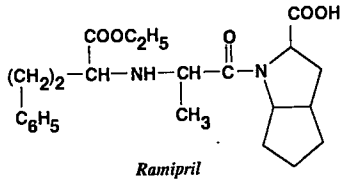
Benazepril

Derivat de piridazino-diazepină



Cilazapril

Alte structuri



Ramipril

Fig. V.16. Structurile chimice ale unor antihipertensive inhibitoare ale enzimei de conversie a angiotensinei (IEC), prodroguri

ENALAPRIL

Str. chim.: derivat de prolină şi alanină; formă de etilester, ce se comportă ca prodrog inactiv şi eliberează forma activă.

Fcin: biotransformare prin desesterificare în ficat la enalaprilat activ.

T 1/2 lung (11h), după administrare repetată, la starea de echilibru; durată lungă de acţiune (24h) cu administrare de 1 -2 ori / zi.

Avantaje:

- absorbţia p.o. nu este influenţată de prezenţa alimentelor;

- durata mai lungă de acţiune, comparativ cu captopril;
- RA de mai mică frecvenţă, comparativ cu captopril;

(excepţie: tusea, erupţiile cutanate şi edemul angioneurotic).

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţii: HTA esenţială, (inclusiv forme maligne sau refractare), IC congestivă, post IM.

Posologie (p.o.):

- doza iniţială = 2,5-5 mg/zi;
- doza de întreţinere (în 1-2 prize zilnic): în HTA, 10-20 mg/zi (max. 40 mg/zi); în IC, 5-20 mg/zi.

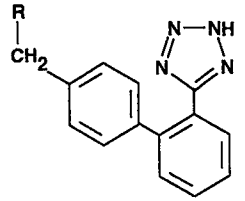
4.5.2. Antagoniştii AT-1

Reprezentanţi: saralazina, candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan, valsartan.

Indicaţie: HTA esenţială (indicaţiile IEC), în caz de tuse la IEC.

Avantaj: durata lungă de acţiune, cu administrare 1 doză / zi.

CI: sarcină, hiperkaliemie.



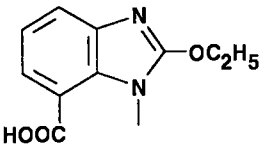
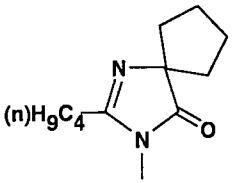
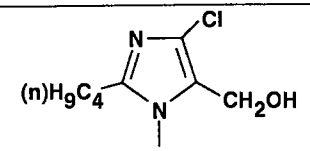
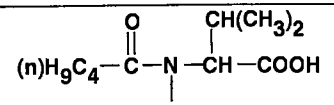
Denumirea	R
Candesartan	
Irbesartan	
Losartan	
Valsartan	

Fig. V.17. Structurile chimice ale unor antihipertensive antagonişti ai angiotensinei II, la nivelul receptorilor AT-1, derivaţi de tetrazol

4.5.2.1. Farmacocinetică

- biodisponibilitate p.o. scăzută, datorită efectului primului pasaj hepatic;
- legare de proteinele plasmatice înaltă (peste 95%);
- eliminare: biliară şi digestivă (predominant) şi urinară.

Diferenţele între reprezentanţi sunt cantitative, influenţând T1/2.

4.5.2.2. Mecanism

- Blocarea receptorilor de tip AT-1 ai angiotensinei II, cu blocarea aparitiei efectelor angiotensinei II, la nivel cardiovascular. (= efectul farmacoterapeutic).
- Receptorii angiotensinei II de tip AT-2 nu sunt blocaţi şi sunt activaţi de excesul de angiotensină II inoperabil la nivelul receptorilor AT – 1 blocaţi (=efectele secundare specifice).

Receptorii angiotensinei II

Tipuri: AT-1 şi AT-2.

Localizări:

- muşchiul vascular, miocard (predominant), creier, rinichi, corticosuprarenala glomerulară (ce secretă aldosteron) (AT-1);
- medulosuprarenala, creier, rinichi, placentă (AT-2).

Funcţiile angiotensinei II, la nivelul receptorilor:

- Activarea receptorilor AT-1:
  - inhibarea eliberării reninei şi scăderea conc. Angiotensinei II (mecanism de feed-back negativ);
  - eliberare de catecolamine;
  - arterioloconstricţie;
  - secreţie de aldosteron; retenţie hidrosalină.
- Activarea receptorilor AT-2:
  - răspuns antiproliferativ;
  - efect de reducere a creşterii.

Receptorii AT-1 sunt receptori cuplaţi, prin intermediul proteinei G, la enzime membranare: PLC (stimulare) şi AC (inhibare).

4.5.2.3. Farmacodinamie

Efectele farmacodinamice ale antagoniştilor AT-1 sunt de două tipuri:

a) Efecte de blocaj AT-1 (antagonizarea acţiunilor de tip AT-1 ale angiotensinei II):
- vasodilataţie;
- creşte excreţia renală hidrosalină;
- scade volemia;
- hiperkaliemie;
- acţiune uricozurică slabă.
- creşte secreţia reninei şi concentraţia angiotensinei II (inoperantă la nivelul receptorilor AT – 1 blocaţi, dar operantă la nivelul receptorilor AT-2 liberi).

b) Efecte de tip AT-2 (acţiunile angiotensinei II exclusiv la nivelul receptorilor AT-2 neblocaţi): efect antiproliferativ; efect de reducere a creşterii.

Teoretic, antagoniştii AT-1 pot prezenta o eficacitate antiangiotensinică superioară IEC, deoarece: IEC inhibă exclusiv ECA şi biosinteza angiotensinei II pe calea ECA, dar angiotensina II poate fi biosintetizată în paralel pe calea unei alte enzime.

4.5.2.4. Farmacotoxicologie şi farmacoepidemiologie

RA ale antagoniştilor AT-1 sunt de trei tipuri:

a) Efecte secundare, comune pentru antagoniştii AT-1 şi IEC, consecutive reducerii acţiunilor angiotensinei la nivelul receptorilor AT-1 şi anume:
- hTA;

- hiperkaliemie;
- scăderea funcţiei renale; stenoza bilaterală a arterei renale.

- hTA este favorizată la pacienţi cu TA dependentă de angiotensina II (în hipovolemie provocată de diuretice; IC; hipertensiune renovasculară; ciroză).
- Hiperkaliemia este favorizată de factori ce antrenează hiperkaliemie (IR, alimente bogate în K^+, medicamente hiperkaliemiante ca IEC, diuretice antialdosteronice).

b) *Efecte secundare, de tip AT-2, proprii antagoniştilor AT-1,* ca: efectul antiproliferativ şi de reducere a creşterii.

Aceste efecte sunt nocive asupra dezvoltării fătului. *Atenţie!* în placentă există o predominanţă de receptori AT-2.

c) *Efecte secundare, specifice pentru IEC,* dar nu şi pentru antagoniştii AT-1, deoarece numai IEC prezintă acţiune asupra metabolismului bradikininei, cu creşterea nivelului de bradikinină.

La antagoniştii AT-1, aceste efecte: nu apar (tusea); sunt rare (angioedemul).

***CI:** sarcină, alăptare.*

4.5.2.5. Farmacoterapie şi farmacografie

Indicaţii: HTA, IC, cazurile de tuse la IEC.

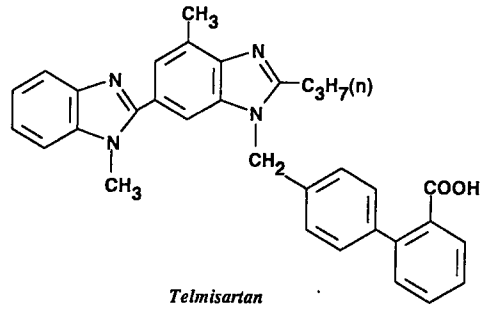
Eficienţa este redusă în cazurile cu nivel scăzut de renină.

Eficacitatea clinică este semnificativă, după 2-6 săptămâni de tratament.

Asocierea cu un diuretic (hidroclorotiazida) potenţează efectul antihipertensiv.

Posologia în tabelul anterior.

Derivat de benzimidazol



Telmisartan

Fig. V.18. Structura chimică a antihipertensivului telmisartan, antagonist al angiotensinei II, la nivelul receptorilor AT-1, derivat de benzimidazol

SARALAZINA

Este un octapeptid, analog al angiotensinei II şi acţionează ca antagonist al acesteia, prin blocarea receptorilor AT-1.

Este şi agonist parţial AT-1.

Inactivată p.o. ----> administrare i.v.

Acţiune hipotensivă de scurtă durată ----> administrare în perfuzie.

Indicaţie: *scop diagnostic al HTA datorată excesului de angiotensină II.*

4.6. DIURETICE

(A se vedea Bazele farmacologice la Secţiunea VI: Diuretice.)

Mecanismele acţiunii antihipertensive:

a) efectul diuretic, cu consecinţele sale:
- pierdere de apă şi scăderea volemiei;

- pierdere de sodiu cu scăderea excitabilităţii muşchilor netezi vasculari, la stimuli vasoconstrictori;

b) antagonizarea retenţiei hidrosaline reactive provocată de antihipertensivę, cu combaterea autolimitării efectului antihipertensivelor.

Farmacoterapie şi farmacografie:

Indicaţii:

a) Ca diuretice, în edeme;

b) Ca antihipertensive, în HTA.

În HTA:

- monoterapie, în formele incipiente de HTA; de elecţie la vârstnici, în HTA sistolică şi în cazurile cu valori scăzute ale reninei plasmatice;
- asociere cu alte antihipertensive, în forme avansate de HTA.

Farmacoterapia cu diuretice, pe termen lung, reduce incidenţa insuficienţei cardiace congestive, bolii arteriale coronariene, accidentelor vasculare cerebrale şi mortalitatea globală prin boli cardiovasculare (evidenţe demonstrate în studii clinice pe termen lung, din faza a IV-a).

TABELUL V.12.

Posologia (per os) a antihipertensivelor diuretice

Grupa farmacodinamică	*DCI*	*Doza* mg/zi (nr. prize)*
Tiazide şi înrudite	Hidroclorotiazida	12,5 – 50 (1 -2)
	Clortalidona	12,5 – 50 (1)
	Indapamid	2,5 – 5 (1)
De ansă	Furosemid	20 – 320 (2 – 3)
	Bumetanid	0,25 – 5 (2 – 3)
Antialdosteronice (hiperkaliemiante)	Spironolactona	25 – 100 (1 – 4)
Asocieri fixe (diuretic hipokaliemiant + diuretic hiperkaliemiant)	Hidroclorotiazida+amilorid (50 mg/5 mg)	½ - 2 compr. (1)
	Hidroclorotiazida+triamteren (12,5/25 mg sau 25/50 mg)	1 – 2 compr. (1)
	Hidroclorotiazida+spironolactona (25/25 mg)	1 – 2 compr. (1)

* Sunt date limitele zonei terapeutice, de la doza mică iniţială la doza mare acceptabilă la nevoie; dozele de menţinere se situează între aceste două limite.

HIDROCLOROTIAZIDA

Indicaţii:

- monoterapie în HTA uşoară; durată de acţiune, medie (8-12 ore);
- asociere cu alte antihipertensive, în HTA moderată şi severă.

Doze uzuale: p.o, 12,5 - 50 mg x 1 -2 ori / zi.

Este important de reţinut faptul că efectul hidroclorotiazidei, de scădere a TA, creşte gradat doză-dependent, la doze mici şi evoluează relativ în platou, la doze mai mari.

Dozele mici (6,25-12,5 mg/zi) au în plus avantajul absenţei efectelor secundare ale hidroclorotiazidei (efecte metabolice, dezechilibre electrolitice şi acido-bazice), ce apar la doze mari (25-50 mg/zi). (Neutel J.M., 1996).

TABELUL V.13.

Relaţia gradată doză-dependentă a efectului antihipertensiv al hidroclorotiazidei (după Neutel J.M., 1996, Am. J. Med. 101, 715-825; cit. Skolnik N.S. şi colab., 2000)

Doza (mg/zi)	*Reducerea TA (mmHg)*	
	TA sistolică (TAs)	*TA diastolică (TAd)*
50	23	17
25	21	14
12,5	14	11
6,25	7	6

CLORTALIDON

Durată lungă (peste 24 ore).

Doze uzuale: p.o., 25-50 mg/zi, într-o priză.

XIPAMID

Durată lungă (aprox. 12 ore).

Doză uzuală p.o: 20 mg/zi, 1 priză.

INDAPAMID

Durată foarte lungă (24-36 ore) şi potenţă mare.

Doză uzuală p.o: 2,5 mg/zi, în 1 priză.

FUROSEMID

Indicaţii:

- HTA cu insuficienţă renală (cazuri refractare la hidroclorotiazidă);
- Crize şi urgenţe hipertensive, i.v. lent (eficacitate mare şi latenţă scurtă).

Posologie:

- p.o., 40-80 mg/zi, în 1-2 prize, crescând treptat până la max. 240 mg/zi, în 2-3 prize;
- i.v. lent:
  - în crize hipertensive, 40-80 mg/zi;
  - în urgenţe hipertensive, 20-400 mg/zi, în 1-3 prize (20-120 mg o dată).

SPIRONOLACTONA

Indicaţie exclusiv în HTA cu hiperaldosteronism.

Latenţă foarte lungă (peste 24 ore); durată foarte lungă (2-3 zile).

Posologie p.o.: iniţial 50-100 mg/zi în 2-4 prize, timp de 2 săptămâni; apoi doză de întreţinere 25-75 mg/zi în 1-3 prize.

AMILORID ŞI TRIAMTEREN

Indicate în asociere cu hidroclorotiazida (în produse tipizate), pentru menţinerea balanţei normale a potasiului.

5. VASODILATATOARE CEREBRALE ŞI PERIFERICE (VASODILATATOARE ANTIISCHEMICE)

5.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE ŞI FARMACOLOGICE

5.1.1. Baze fiziopatologice

Ischemia cerebrală şi periferică apare în cazul dezechilibrului dintre aportul de sânge oxigenat şi necesarul ţesutului respectiv. Dezechilibrul se datorează în cele mai multe cazuri, unei insuficienţe circulatorii, cu reducerea aportului.

Circulaţia sanguină cerebrală este reglată prin intervenţia unor factori, ca: presiunea de perfuzie cerebrală, rezistenţa vasculară, presiunea intracraniană, concentraţia de O_2 şi CO_2.

Controlul nervos vegetativ al diametrului vascular influenţează în mică măsură.

Cauza cea mai frecventă a insuficienţei circulatorii cerebrale cronice este ateroscleroza cerebrală. Alte cauze: accidente cerebrovasculare ischemice, sindromul postcomoţial, traumatisme craniene.

Simptomele insuficienţei circulatorii cerebrale cronice sunt de ordin neuropsihic: ameţeli, cefalee, astenie, diminuarea concentrării şi memoriei, depresie, hiperexcitabilitate psiho-motorie.

Circulaţia sanguină periferică, la nivelul membrelor, este reglată pe cale nervoasă şi umorală.

Cauzele insuficienţelor circulatorii periferice pot fi: ateroscleroza, inflamaţii vasculare şi tromboze (ex. în bolile arteriale ocluzive cronice ca ateroscleroza obliterantă şi trombangeita obliterantă), spasme arteriale (ex. în boala Raynaud şi claudicaţia intermitentă), vâscozitatea crescută a sângelui, capacitatea redusă de deformare a hematiilor corelată cu o conc. scăzută de ATP (diametrul hematiei = 7-10 μ > diametrul capilar ~5 μ).

5.1.2. Definiţie

Vasodilatatoarele cerebrale şi periferice sunt medicamente cu acţiune vasodilatatoare de mică intensitate şi limitată la un anumit teritoriu (cerebral sau periferic), capabile să amelioreze circulaţia deficitară şi să reducă ischemia. Unele ameliorează şi proprietăţile reologice ale sângelui (flexibilitatea şi deformabilitatea eritrocitelor).

Nu provoacă hTA semnificativă şi nu au efect antihipertensiv, deoarece nu sunt vasodilatatoare sistemice.

5.1.3. Clasificare

Clasificarea, funcţie de mecanismul de acţiune:

A. **Beta-2 adrenomimetice:** isoxsuprina, bufenina, bametan;

B. **Alfa -adrenolitice:**
- alcaloizi din cornul secarei şi analogi: dihidroergotoxina, nicergolina;
- imidazoli: tolazolina, fentolamina;
- beta-haloalchilamine: fenoxibenzamina;
- alte structuri: buflomedil (alfa adrenolitic şi musculotrop).

C. **Musculotrope:** derivaţi de acid nicotinic (acid nicotinic, nicotinil alcool, inozitol nicotinat, benzil nicotinat, metil nicotinat, xantinol nicotinat); derivaţi xantici (pentifilina, pentoxifilina); derivaţi indolici (vincamina, vinpocetina); alte structuri (cinarizina, flunarizina; naftidrofuril; benciclan, buflomedil, cetiedil, fenoxedil; ciclandelat, papaverina); enzimă pancreatică (kalidinogenaza); extract de Ginkgo biloba.

D. **Prostaglandine vasodilatatoare (PGI_2, PGE_2) şi analogi:** alprostadil, epoprostenol, iloprost.

E. **Antagonişti 5-HT_{2B}:** naftidrofuril (antagonist 5-HT_{2B} şi musculotrop).

(A se vedea la Secţiunea III: Adrenomimetice beta-2 şi adrenolitice alfa).

5.1.4. Farmacoterapia ischemiei cerebrale şi periferice

Farmacoterapia trebuie însoţită de diminuarea factorilor de risc: fumatul, hiperlipemia, diabetul, HTA.

Farmacoterapia insuficienţei circulatorii cerebrale cuprinde:
- vasodilatatoare cerebrale;
- antiagregante plachetare (acid acetilsalicilic, dipiridamol etc.);
- neurotonice (piracetam, piritinol, etc).

Farmacoterapia insuficienţei circulatorii periferice:
- vasodilatatoare periferice;
- antiagregante plachetare (acid acetilsalicilic, dipiridamol etc.);
- fibrinolitice (în cazuri grave).

5.2. VASODILATATOARE CEREBRALE

Reprezentanţi:
- ***Alfa -adrenolitice:*** *dihidroergotoxina (= codergocrin), nicergolina;*
- ***Musculotrope:*** *vincamina, vinpocetina; cinarizina, flunarizina;* acid nicotinic, xantinol nicotinat, pentoxifilina; naftidrofuril, benciclan, buflomedil; piribedil; papaverina; *extract de Ginkgo biloba.*

(A se vedea: la Secţiunea III dihidroergotoxina şi nicergolina; la Secţiunea VII papaverina).

VINCAMINA

Str. chim.: alcaloid din Vinca minor, derivat indolic, asemănător cu alcaloizii din cornul secarei şi reserpina.

Fdin.:
- creşte circulaţia cerebrală;
- stimulează metabolismul neuronal; creşte consumul de oxigen şi scade raportul lactat/ piruvat;
- potenţează efectul hipnotic al hipnoticelor barbiturice şi alcoolului;
- nu influenţează debitul cardiac şi fluxul sanguin renal;
- hTA moderată, la administrare inj.

Ftox. şi Fepid.:

CI: hipertensiune intracraniană, tumori cerebrale, sarcină.

Prudenţă: aritmii, sechele de infarct de miocard (sub control EKG).

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţii:
- insuficienţă circulatorie cerebrală; accidente cerebrovasculare ischemice; sindrom postcomoţial;
- ateroscleroză cerebrală la vârstnici, cu tulburări psihocomportamentale;
- tulburări retiniene şi cohleovestibulare, de natură ischemică.

Durata efectului: scurtă (1h / p.o.; ½ h i.m.; ¼ h după perfuzie i.v.).
Posologie: p.o., 20 mg x 2-3 / zi; i.m. 2o mg / zi; i.v.diluată în perfuzie lentă 30-60 mg. / zi.

VINPOCETINA

Str. chim.: derivat semisintetic de vincamină.;
Profil farmacologic: similar cu vincamina.

CINARIZINA

Fdin.:
- antagonizează efectele unor autacoide vasoactive (histamina, serotonina, noradrenalina, dopamina, angiotensina, vasopresina);
- vasodilatație arteriolară cerebrală;
- favorizează intrarea oxigenului și glucozei în neuroni și crește rezistența la hipoxie;
- ameliorează circulația labirintică și diminuă iritabilitatea labirintică;
- nu scade TA.

Ftox.: somnolență; tulburări extrapiramidale; tulburări digestive dispeptice.
Fter. și Fgraf.:
Indicație:
- tulburări circulatorii cerebrale; ateroscleroză cerebrală; sechele după accidente vasculare cerebrale; migrenă;
- tulburări circulatorii labirintice (rău de mișcare, sindrom Ménière, tinitus, tulburări de echilibru);

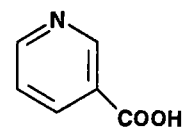
Tratament: de lungă durată (câteva luni). Posologia crescută progresiv (pentru evitarea RA).
Posologie: p.o., 25 – 50 mg x 3/zi.

EXTRACT DE GINKGO BILOBA

Compoziție chim.: extract standardizat prin conținutul în ginkgo bilobalidă și heterozide.
Fdin.:
- vasoregulator, antiischemic;
- mărește circulația arterială în creier și membre;
- crește rezistența capilară; efect antiedematos;
- crește tonusul venos;
- antagonist al factorului de activare plachetară (PAF); previne agregarea plachetară;
- psihostimulator, stimulează metabolismul energetic neuronal.

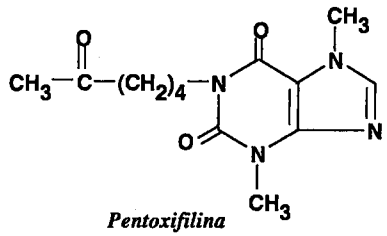
Fter. și Fgraf.:
Indicații:
- tulburări circulatorii ischemice cerebrale, retiniene, vestibulare și periferice;
- tulburări psihocomportamentale la vârstnici; tulburări de memorie.

Posologie: p.o., 40 mg x3 / zi, timp de trei luni minim.

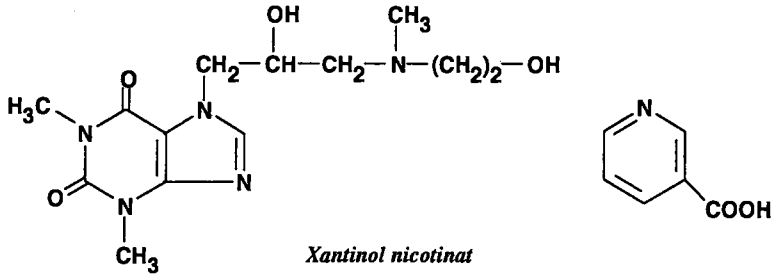


Acid nicotinic

Derivați xantinici

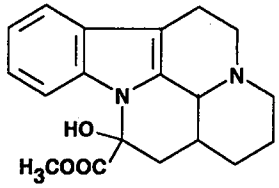


Pentoxifilina

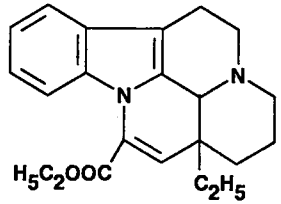


Xantinol nicotinat

Derivați de indol

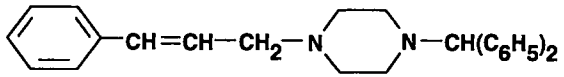


Vincamina



Vinpocetina

Derivat de piperazină



Cinarizina

Fig. V.19. Structurile chimice ale unor vasodilatatoare cerebrale și periferice

5.3. VASODILATATOARE PERIFERICE

Reprezentanţi:
- ***Beta -2 adrenomimetice:*** *isoxsuprina*, bametan;
- ***Alfa -adrenolitice:*** *tolazolina;*
- ***Musculotrope:*** acid nicotinic, nicotinil alcool, *xantinol nicotinat, pentoxifilina; naftidrofuril*, benciclan, buflomedil; kalidinogenaza; *extract de Ginkgo biloba.*
- ***Metabolice:*** trifosfadenina.

(A se vedea: la Secţiunea III isoxuprina, bametan, tolazolina; la Secţiunea VII papaverina).

XANTINOL NICOTINAT

Str. chim.: derivat de acid nicotinic şi teofilină.
Fdin.:
- arteriolodiataţie, mai intensă în periferie şi mai slabă la nivel cerebral;
- îmbunătăţeşte proprietăţile reologice ale sângelui (creşte elasticitatea hematiilor);
- previne agregarea plachetară; scade fibrinogenul;
- reduce hiperlipidemia;
- stimulează metabolismul neuronal.

Ftox. şi Fepid.:
Atenţie! în perfuzie provoacă vasodilataţie intensă (cefalee, senzaţie de căldură, congestia tegumentelor, hTA).
CI: insuficienţă cardiacă decompensată, infarct acut miocardic, hemoragie cerebrală acută, ulcer gastroduodenal evolutiv, hTA.
Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii:
- insuficienţă circulatorie cerebrală;
- tulburări ischemice vestibulare, labirintice, retiniene (retinopatii vasculare);
- tulburări ischemice periferice (arterite, sindrom Raynaud, angiopatie diabetică).

Tratament în cure, întrerupte de pauze (astfel: p.o. 1 lună / pauză 10 zile; inj 10 zile / pauză 2 zile).
Posologie:
- p.o., după mese, 150 mg x 1-3/zi;
- i.m., 150 mg x 1-2/zi, serii de 10 zile;
- i.v. perfuzie (diluat în sol. glucoză 5%), 1500 mg în timp de 5 ore, serii de 10 zile.

PENTOXIFILINA

Str. chim.: derivat xantinic.
Fcin.:
- se leagă de membrana eritrocitară;
- biotransformare: iniţial la nivel eritrocitar, apoi hepatic.

Fdin.:
- vasodilataţie periferică moderată, la nivel arteriolar şi capilar;
- îmbunătăţeşte proprietăţile reologice ale sângelui: creşte flexibilitatea şi deformabilitatea hematiilor (prin inhibiţia fosfodiesterazei, creşte AMPc şi ATP, în plachete şi hematii)
- ameliorează insuficienţa microcirculatorie cronică, cerebrală şi periferică;
- previne agregarea plachetară şi eritrocitară; scade fibrinogenul;

- creşte acizii graşi liberi; creşte conc. insulinei;
- scade calcemia şi magneziemia (prin favorizarea influxului celular);
-stimulează secreţia de gastrină;

Ftox. şi Fepid.:
RA: tulburări digestive dispeptice, dureri epigastrice.
CI:
- ateroscleroză avansată cerebrală şi coronariană;
- insuficienţă cardiacă decompensată, infarct miocardic acut.

Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii:
- insuficienţă vasculară periferică, arteriolară şi venoasă (claudicaţie intermitentă, arteriopatii obliterante cronice);
- tulburări circulatorii cerebrale şi retiniene;

Căi de administrare:
- p.o. *după masă* (deoarece produce iritaţie gastrică, prin stimularea secreţiei de gastrină) sau în *forme enterosolubile*; inj. (i.m., i.v., i.a. perfuzie).

Posologie:
- p.o., după mese, 200-400 mg x 3/zi;
- i.v. perfuzie, 100-300 mg (diluat în 250 ml sol. glucoză 5%) în timp de 11/2 - 3 ore.

Interacţiuni: *atenţie!*
- *potenţează efectul hipoglicemiant al insulinei şi al unor antidiabetice orale (ca glibenclamida);*
- *la asocierea cu anticoagulante sau antiagregante plachetare, se monitorizează atent timpul de sângerare sau de protrombină.*

NAFTIDROFURIL

Mecanism: antagonist pe receptorii serotoninergici 5-HT2B şi musculotrop.
Fdin.:
- vasodilataţie cerebrală şi periferică;
- în muşchii striaţi stimulează metabolismul aerob în efort; creşte rezerva energetică şi scade lactatul în ischemie;
- efect antibradikininic.

Ftox. şi Fepid.:
RA:
- disconfort gastro-intestinal, iritaţie gastrică;
- hTA, lipotimie (i.v.).

CI: insuficienţă cardiacă decompensată, infarct miocardic acut; hTA; hemoragii.
Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii:
- tulburări vasculare periferice (arterite, claudicaţie intermitentă, sindrom Raynaud, ulcer varicos);
- tulburări vasculare cerebrale, cohleo-vestibulare şi retiniene.

Tratament în cure (20 zile / lună), cu pauze (10 zile).
Căi de administrare: p.o., i.m., i.v. lent sau diluat în perfuzie.

Posologie:

- p.o., 50 mg x 3/zi; i.m., sau i.v. (lent), 40 mg x 2/zi, perfuzie i.v., 160-320 mg (în 250-500 ml sol. glucoză 5%), în timp de 2-3 ore.

ILOPROST

Str. chim.: analog de sinteză al prostaciclinei (PGI_2); mai rezistent la biotransformarea pulmonară, comparativ cu PGI_2.

Fcin.: (perfuzie i.v.):

- Css la 10-20 min.;
- Biotransformare rapidă şi completă la nivelul primului pasaj pulmonar; metaboliţi inactivi;
- T1/2 ultrascurt (30 min.)

Atenţie! În IH şi IR, epurarea este redusă de cca 2-4 ori.

Fdin.:

Profil farmacodinamic similar cu PGI_2:

- arteriolodilataţie şi venodilataţie;
- creşte perfuzia în reţeaua capilară;
- scade hiperpermeabilitatea capilară;
- antiagregant plachetar; fibrinolitic.

Ftox. şi Fepid. (perfuzie i.v.):

RA: congestia pielii feţei, erupţii, cefalee, febră, frisoane, transpiraţii, greaţă, vomă, crampe abdominale, diaree; hTA (la doze mari).

CI.: sarcină, risc de hemoragie.

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţii: ischemie cronică severă a membrelor inferioare, la pacienţi cu risc de amputaţie; trombangeita obliterantă cu dureri în repaus şi ulceraţii trofice; boala Raynaud formă severă cu tulburări trofice.

Administrare: în spital, perfuzie i.v., cu perfuzor automat.

6. VASOCONSTRICTOARE

6.1. VASOCONSTRICTOARE GENERALE (ANTIHIPOTENSIVE)

6.1.1. Baze fiziopatologice

Hipotensiune arterială (hTA) este considerată tensiunea cu valori maxime sub 110 mmHg şi minime sub 55.

Ea poate fi *esenţială* sau *secundară*.

Mecanismele implicate în hTA pot fi: deficit de funcţie miocardică, vasodilataţie periferică, reducerea volemiei.

Forme clinice de manifestare a hTA sunt:

- hTA cronică;

- hTA ortostatică;
- hTA acută (colaps, şoc).

Cauza pentru hTA ortostatică o constituie adesea efectele secundare ale unor medicamente (ex.: antihipertensive, diuretice, nitraţi, etc).

Cauzele hTA acute (din starea de şoc - colaps) sunt:

- reducerea volemiei (în hemoragii acute masive);
- deficitul funcţiei de pompă cardiacă, cu scădere semnificativă a debitului cardiac (ex. în infarctul acut de miocard);
- reducerea rezistenţei periferice (în şocul neurogen şi şocul septicotoxic);
- deprimarea controlului reflex vasomotor simpatic (în supradozarea simpatoplegicelor, deprimantelor centrale).

6.1.2. Clasificare

a) Clasificarea, funcţie de mecanismul de acţiune:

A - **Simpatomimetice vasoconstrictoare generale (sistemice):**

- alfa -adrenomimetice: *noradrenalina, fenilefrina, metoxamina, metaraminol, adrenalina;*
- alfa -adrenomimetice şi serotoninergice: alcaloizi din cornul secarei *(dihidroergotamina).*

B - **Musculotrope**: *angiotensina.*

b) Clasificarea, funcţie de predominanţa acţiunii pe teritoriul arterial sau venos:

- arterioloconstrictoare şi venoconstrictoare: simpatomimetice;
- arterioloconstrictoare: angiotensina;
- venoconstrictoare: dihidroergotamina.

(A se vedea la Secţiunea III: Adrenomimetice vasoconstrictoare; Alcaloizii cornului secarei, vasoconstrictori).

6.1.3. Farmacoterapia hipotensiunii arteriale (hTA)

- **Tratamentul hTA acute (starea de şoc - colaps):**
  a) Corectarea parametrilor hemodinamici, prin
     - perfuzii cu sânge şi substituenţi de volum plasmatic (soluţii polimerice), soluţii saline;
     - *medicamente vasoconstrictoare sistemice şi inotrop pozitive;*
  b) Corectarea tulburărilor metabolice:
     - glucocorticosteroizi, în doze mari;
     - inhibitori de proteaze (tip aprotinină).

Tratamentul cu vasoconstrictoare sistemice se face în insuficienţa circulatorie de tip hipoton şi este contraindicat în insuficienţa circulatorie de tip hiperton.

- **Tratamentul hTA cronice** nu se face decât în cazul în care valorile sunt mult prea scăzute şi apar simptome deranjante.
- **Tratamentul hTA ortostatice intense** se face simptomatic. Poate fi util: *fludrocortizon* (prin retenţia hidrosalină).

ANGIOTENSINA

Str. chim.: *octapeptidă*, biosintetizată din angiotensinogen, sub acţiunea enzimatică a reninei. Este inactivată de enzimele digestive ---> *administrare exclusiv injectabil i.v.*.

Fdin.:

- *acţiune vasoconstrictoare intensă* (de 5-10 ori > decât adrenalina), dar de durată *ultrascurtă* (câteva minute, după perfuzie);
- arteriloconstricţia diferă ca intensitate în diferite teritorii; este maximă la nivelul arterei mezenterice superioare;
- reduce fluxul sanguin în teritoriile splanhnic, renal, cutanat, coronarian;
- nu reduce fluxul sanguin la nivelul creierului şi muşchilor striaţi;
- creşte rezistenţa vasculară periferică;
- produce HTA;
- stimulează contractilitatea cardiacă (creşte influxul de Ca^{2+});
- *creşte consumul de oxigen al miocardului (prin stimularea contractilităţii şi creşterea postsarcinii);*
- posibilă bradicardia reflexă, cu scăderea debitului cardiac.

Ftox. şi Fepid.:

- Efecte secundare generate de supradozare, reduse (HTA periculoasă, *dureri anginoase*, bradicardie, aritmii ventriculare); nu produce necroză, prin vasoconstricţie brutală (avantaj, faţă de noradrenalină).
- *Toleranţă acută (tahifilaxie)*, la administrări frecvent repetate.

CI: şocul din infarctul acut de miocard.

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţii: *colaps, şoc datorat tulburărilor vasomotorii hipotone*, în cazurile ce nu răspund la aminele simpatomimetice.

Utilizare sub formă de *angiotensinamidă* (pulbere pentru sol. perfuzabilă i.v., 1 mg/l în ser fiziologic).

Atenţie! nu se amestecă cu sânge sau plasmă.

6.2. VASOCONSTRICTOARE LOCALE

Clasificare

a) Clasificarea, funcţie de mecanismul de acţiune:

A. **Simpatomimetice vasoconstrictoare locale:**
- alfa -adrenomimetice: beta -feniletilamine (*adrenalina, efedrina*); imidazoli de tip nafazolină (*nafazolina, oximetazolina, xilometazolina, tetrizolina, tramazolina);*
- alfa-adrenomimetice şi serotoninergice: alcaloizi din cornul secarei (*ergotamina, dihidroergotamina).*

B. **Serotoninergice 5-HT_{1B} şi 5-HT_{1D}:** *sumatriptan, naratriptan.*

C. **Musculotrope:**
- *vasopresine naturale (vasopresina, argipresina, lipresina);*
- *analogi sintetici ai vasopresinelor (desmopresina, felipresina, terlipresina).*

b) Clasificarea, funţie de utilitatea farmacoterapeutică:

- **Decongestive topice** (în rinite şi conjunctivite): *efedrina, nafazolina, oximetazolina, xilometazolina, tetrizolina, tramazolina;*

- **Antimigrenoase** (prin vasoconstricţie carotidiană): *ergotamina, dihidroergotamina; sumatriptan, naraţriptan;*
- **Hemostatice vasoconstrictoare** (prin vasoconstricţie splanhnică): *vasopresina, terlipresina.*

(A se vedea la Secţiunea III: Adrenomimetice vasoconstrictoare; Alcaloizii cornului secarei vasoconstrictori).

VASOPRESINA (= ADH)

Sin.: vasopresina = antidiuretic hormon (ADH).

(A se vedea la Secţiunea VI: Antidiuretice).

Str. chim.: *nonapeptidă.*

Vasopresina umană este argipresina = 8-argininvasopresina.

Vasopresina este inactivată de enzimele digestive ---> *administrare exclusiv injectabil i.v.*

Fdin.:

- *acţiune vasoconstrictoare*, de durată scurtă (*activarea receptorilor V_1* din muşchii netezi vasculari);
- intensitatea acţiunii vasoconstrictoare diferă funcţie de teritoriu; intensitate mare la nivel splanhnic;
- fluxul sanguin este redus intens în teritoriile splanhnic, cutanat, coronarian;
- scade fluxul sanguin şi presiunea în circulaţia sistemului port hepatic;
- HTA moderată;
- *acţiune antidiuretică (activarea receptorilor V_2).*

Ftox. şi Fepid.:

CI: *cardiopatie ischemică.*

Atenţie! administrarea paravenoasă conduce la ischemie, cu evoluţie posibilă până la cangrenă.

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţii

- Ca hemostatic vasoconstrictor, în:
  - *sângerări gastrointestinale (din diverticulele colonului, gastrita hemoragică acută);*
  - *sângerări esofagiene (varice esofagiene)*
  - *în intervenţii chirurgicale, la pacienţi cu hipertensiune portală;*
- *Ca antidiuretic în diabet insipid.*

Vasopresinele naturale utilizate sunt:

- argipresina = 8-argininvasopresina din hipofiza de bou;
- lipresina = 8-lizinvasopresina din hipofiza de porc.

Administrare în perfuzie i.v., diluată în sol. de glucoză izotonă, 0,4 u / ml.

TERLIPRESINA

Str. chim.: trigliceril – lizin vasopresina

Ftox. şi Fepid.:

RA: paloare, necroză la locul injectării.

Precauţii: HTA severă, cardiopatie ischemică.

Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii: ca hemostatic vasoconstrictor, în varice esofagiene, ulceraţii gastroduodenale, hemoragii urogenitale, sângerări intra şi postoperatorii.
Posologie: sol. Inj 0,1 mg/ml; i.v. bolus, iniţial 1 mg, apoi câte 1 mg la 6-8 ore (max. de 3 ori/zi), timp de max. 7 zile.

7. MEDICAŢIA VENELOR ŞI CAPILARELOR

7.1. MEDICAŢIA VENELOR

7.1.1. Baze fiziopatologice

Varicele reprezintă cea mai comună boală a venelor, cauzată de o disfuncţie valvulară.
Sindromul varicos implică:
- dilataţia venelor superficiale;
- consecinţe (insuficienţă venoasă, stază venoasă, edem local, indurație, tromboflebită).
Funcţie de localizarea tulburărilor varicoase, distingem:
- varice ale venelor membrelor inferioare;
- varice ale plexului hemoroidal anal, cunoscute sub denumirea de **hemoroizi.**
Tratamentul:
- în cazul varicelor membrelor inferioare: sistemic şi topic;
- în cazul hemoroizilor: uzual topic (antiinflamator, anestezic local, antiseptic).

7.1.2. Clasificare

Clasificarea medicaţiei sindromului varicos, funcţie de evoluţie:
A - **Medicaţia primei faze de evoluţie (cu tulburări funcţionale):**
  - Medicamente ce cresc tonusul venos: *dihidroergotanină; extract din seminţe de Aesculus hippocastanum (escină şi flavonoide); escină (=esculină);*
  - Medicamente ce scad permeabilitatea capilarelor, ameliorând întoarcerea venoasă şi reducând edemul: *derivaţi flavonici (rutosid, troxerutin, diosmin); antocianozide (extr. din fructe de Vaccinium myrtillus); tribenosid, dobesilat de calciu.*

B - **Medicaţia complicaţiilor (flebite, tromboflebite):**
  - Antiinflamatoare, topic şi sistemic;
  - Heparine şi heparinoizi, pentru tratamentul topic.

C - **Medicaţia fazei avansate (cu modificări morfologice):** medicamente sclerozante ale venelor membrelor inferioare (*moruat de sodiu, tetradecil sulfat de sodiu, monoetanolamin oleat).*

Medicaţia sclerozantă, administrată strict i.v. în zona cu varice, repetată la 2-7 zile, provoacă fenomene iritative ale endovenei, cu reacţii inflamatoare nespecifice şi scleroza lumenului venos.

TROXERUTIN

Str. chim.:
Este un derivat de rutosid: tris (hidroxi-2 etil) - 3,4,7 rutosid.
Fdin.:
- efect protector al ţesutului conjunctiv, celulelor endoteliului capilar şi membranei bazale a capilarelor;

- reduce permeabiltatea capilarelor şi reduce edemele;
- efect antiinflamator;
- efect antitrombotic (prin inhibarea agregării plachetare).

Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii:
- varice ale membrelor inferioare, în faza incipientă şi complicaţii (tromboflebite, ulcer varicos);
- hemoroizi.

Posologie: p.o, 300 mg x 2/zi.

TRIBENOZID

Fdin.:
- antagonizează efectele autacoidelor implicate în inflamaţie, edem, reacţii alergice;
- dimunuă fragilitatea capilară;
- reduce adezivitatea plachetară;
- efect decongestiv şi antiinflamator de intensitate medie.

Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii:
- sindrom varicos al membrelor inferioare, în faza incipientă şi complicaţii (flebite, ulcer varicos);
- boală hemoroidală.

Posologie: p.o, 400 mg x 2/zi.

7.2. MEDICAŢIA CAPILARELOR

7.2.1. Baze fiziopatologice

Proprietăţile capilarelor:
- rezistenţa;
- permeabilitatea (= proprietatea de a permite schimburile de apă şi substanţe dizolvate).

Rezistenţa capilarelor prezintă variaţii fiziologice, fiind reglată sub influenţa substanţelor endogene biologic active:
- este crescută de catecolamine, vasopresină, corticosteroizi, acid ascorbic;
- este diminuată de histamină şi heparină.

Reducerea rezistenţei capilarelor este însoţită obişnuit de creşterea permeabilităţii capilarelor.
Diminuarea rezistenţei şi creşterea permeabilităţii capilare are repercursiuni patologice:
- favorizează extravazarea plasmei, cu apariţia edemelor;
- favorizează friabilitatea capilară, cu formarea hematoamelor la traumatisme uşoare.

7.2.2. Clasificare

Clasificarea medicamentelor ce cresc rezistenţa şi scad permeabilitatea capilarelor:
- acţiune asupra cimentului intercelular endotelial: *sărurile de calciu;*
- acţiune directă sau/şi indirectă (prin intermediul substanţelor fiziologice active ce influenţează rezistenţa şi permeabilitatea capilarelor cum sunt acidul ascorbic şi catecolaminele):

flavonoizii *(rutosid, troxerutin, diosmin);* antocianozide (*extr. din Vaccinium myrtillus), tribenozid, dobesilat de calciu, esculina (extract din Aesculus hippocastanum*), oligomeri procianidolici (extr. din seminţe de Vitis vinifera).

RUTOSID

Sin.: rutin.

Str. chim.: rutosidul face parte din grupa de flavonoizi, derivaţi de fenilbenzopiran; este rutinozidul quercetolului.

Fcin.:

Absorbţie digestivă:

- redusă, pentru *flavonoidele naturale ---> p.o. doze zilnice mari (ex. rutosid); absorbţia este favorizată de asocierea cu acidul ascorbic;*
- bună, pentru chelatul rutosid-magneziu şi derivaţii de semisinteză.

Eliminare renală pentru derivaţii bine absorbiţi p.o. şi preparatele administrate injectabil.

Fdin.:

Mecanisme de acţiune:

- direct asupra substanţei conjunctive intercelulare din endoteliul capilar;
- indirect, prin intermediul catecolaminelor şi acidului ascorbic (datorită capacităţii de a forma sisteme redox şi a proteja de oxidare aceste substanţe fiziologic implicate în ridicarea rezistenţei vasculare).

Acţiuni:

- menţin integritatea funcţională a capilarelor;
- măresc rezistenţa şi scad permeabilitatea capilarelor;
- efecte antihialuronidazic, antiinflamator şi antihistaminic, de intensitate medie.

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţii:

- fragilitate capilară, spontană sau la traumatisme foarte uşoare;
- hemoragii nazale (= epistaxis), pulmonare (= hemoptizii), retiniene, digestive, renale;
- varice ale membrelor inferioare şi hemoroizi.

Posologie:

- p.o., *pe nemâncate 100-300 mg/zi în 3-6 prize;*
- *i.m., 80-160 mg/zi.*

DOBESILAT DE CALCIU

Fdin.:

- creşte rezistenţa şi scade permeabilitatea capilară.

Fepid.: *CI în sarcină (primul trimestru).*

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţii:

- fragilitate capilară, cu hemoragii frecvente în diferite teritorii;
- retinopatie diabetică;
- tulburările capilare din HTA.

Posologie: p.o., 250 mg x 2-3/zi.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. *** – Joint National Committee (J.N.C.-USA) – The seventh Report on Prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure (JNC 7 report), cit. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., Cushman W.C., Green L.A., Izzo J.L., et al., JAMA 2003, 289, 2560-2572 (erratum 2003, 290, 197)
2. *** – World Health Organization (WHO), International Society of Hypertension (ISH) – Guidelines for the management of Hypertension, J. Hypertens. 1999, 17, 151-183
3. *** – ALLHAT Trial- Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin –converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), JAMA 2002, 288, 2981-97 (erratum 2003, 289, 178); cit. Magill M.K., et al., Am. Fam. Phys; 2003, 5, 853-858
4. *** – CURE Study Investigators, The Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent event trial programme, Europ. Heart J., 2000, 21, 2033-2041, cit. Bloch A., Med et Hyg., 2001, 2329, 19-21
5. *** – Guideline on oral anticoagulation, 3rd ed., Br. J. Haematology, 1998, 101, 374-387
6. *** – Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care, Circulation, 2000, 1 (Suppl. 1), 86-89
7. *** – HOPE Study Investigators, Heart Outcomes Prevention Evaluation Study, N. Engl. J. Med. 2000, 342, 145-153; cit. Bloch A., Med et Hyg., 2001, 2329, 19-21
8. *** – Joint National Committee (JNC-USA) - The sixth Report on Prevention, detection, evaluation and treatment of High Blood Pressure (JNC 6) Arch. Intern. Med., 1997, 157, 2413-2446< erratum 1998, 158, 573, cit. Tierney L.M., Mc Phee St.J., Papadakis M.A, 2001, 354 ;I Skolnik N.S et al, 2000, 3049
9. *** – Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care, Circulation 2000, 1 (Suppl. 1), 86-89
10. *** – Amiodarone Trials Meta – Analysis Investigators – Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta – analysis of individual data from 6500 patients in randomized trials, Lancet 1997, 350, 1417-24; cit. Siddoway L.A., Am. Fam. Phys. 2003, 11, 2189-96
11. Benowitz N.L. – Antihypertensive agents, în Lange medical book – Basic and Clinical Pharmacology (Katzung B.G., edit.), Ninth ed., McGraw Hill Comp., Internat. Ed. 2004, 160 – 183
12. Bloch A. – Syndromes coronariens aigus, Med. et Hyg. 2001, 2329, 19-21
13. Braunwald E. et al. – ACC/AHA Guidelines, Circulation 2000, 102, 1193 - 1209, cit. Bloch A., Med. et Hyg. 2001, 2329, 19-21
14. Brown J. B et al. – INSIGHT Study, International Nifedipine GITS Study: Intervention as a goal in hypertension treatment, Lancet, 2000, 356, 366-372
15. Câmpeanu A. – Strategia iniţierii şi menţinerii tratamentului cu beta – blocante în insuficienţa cardiacă, Brit. Med. J., 2001, 8, 262 – 266
16. Cappuccio F.P. - Sodium, potassium, calcium and magnesium and cardiovascular risk, J. Cardiovasc. Risk, 2000, 7, 1-3; cit. Magill M.K et al, 2003, 5, 853-858
17. Chawey W.E. – The importance of beta blockers in the treatment of heart failure, Am. Fam. Physic. 2000, 11, 2453 – 2462
18. Chawey W.E., Blaum C.S., Bleske B.E. – Guideline for the management of heart failure caused by systolic disfunction, Am. Fam. Physic. 2001, 5, 769 – 774
19. Denollet J. – Personality as independent predictor of long term mortality in patients with coronary heart disease, Lancet, 1996, 1, 417 – 421

20. Dorobanţu M., Zbenghe S. – Hipertensiunea arterială, ghid pentru practica medicală, Ed. Metropol, Bucureşti, 1997
21. Flack J.M., Cushman W.C., - Evidence for the efficacy of low-dose diuretic monotherapy, Am.J. Med. 1996, 101, 535-605
22. Goldstein S. – Metoprolol controlled release in patients with severe heart failure, J. Am. College Cardiol. 2001, 38, 932 – 938
23. Haji S.A., Movahed A. – Update on digoxin therapy in congestive heart failure, Am. Fam. Physic., 2000, 2, 409 – 416
24. Hansson L. – NORDIL, Nordic Diltiazem Study, Lancet 2000, 256, 356-359
25. Hebbar A.K., Hueston W.J. – Management of common arrhythmias: Part I. Supraventricular Arrhythmias, Am. Fam. Phys., 2002, 12, 2479 – 2486.
26. Hume J.R. Grant A.O. – Agents used in cardiac arrhythmias, în Lange medical book – Basic and Clinical Pharmacology (Katzung B.G., edit.), Ninth ed., McGraw Hill Comp., Internat. Ed. 2004, 216 – 240
27. Jackson G. – Cardiac failure, Update, 1995, 7, 341 – 349
28. Jarvis S. – Tratamentul HTA la vârstnici, Update Medical, 2002, 5, 239 – 245
29. Katzung B.G., Chatterjee K. – Vasodilators and the treatment of angina pectoris, în Lange medical book – Basic and Clinical Pharmacology (Katzung B.G., edit.), Ninth ed., McGraw Hill Comp., Internat. Ed. 2004, 184 – 200
30. Katzung B.G., Parmley W.W. – Drug used in heart failure, în Lange medical book – Basic and Clinical Pharmacology (Katzung B.G., edit.), Ninth ed., McGraw Hill Comp., Internat. Ed. 2004, 201 – 215
31. Keating T., Sanguineti M.C. – Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrithmias, Cell, 2001, 104, 569 – 580
32. King D.E., Dickerson L.M., Sack J.L. – Acute management of atrial fibrillation: Part I. Rate and rhythm control, Part II. Prevention of thromboembolic complications, Am. Fam. Phys., 2002, 2, 249 – 256, 261 – 264
33. Law M.R., Wald N.J., Morris, J.K., Jordan R.E., - Eficienţa tratamentului combinat cu doze scăzute de medicamente hipertensive (metaanaliza a 354 de studii statistice), Brit. Med. J. (rom.), 2003, 326, 1427-1431
34. Mac Kay J.H., Arcuri K.E., Goldberg A.I., Snapinn S.M., Sweet C.S., - Losartan and low-dose hydrochlorothiazide in patients whith essential hypertension. A double-blind, placebo-controlled trial of concomitant administration compared with individual components, Arch. Intern. Med., 1996, 156, 278-285
35. Magill M.K., Gunning K., Shrier S.S., Gay C. – New developments in the management of hypertension, Am. Fam. Phys., 2003, 5, 853 – 858
36. Margo K.L., Luttermoser G., Shanghnessy A.E. – Spironolactone in left heart failure, Am. Fam. Phys., 2001, 8, 1393 – 1399
37. Massie B.M. – Hipertensiunea arterială în Tierney L.M., McPhee St.J, Papadakis M.A., Current Medical Diagnosis and Treatment, McGraw Hill, Ed. Internaţională (Ed. în lb.rom.), 2001, Edit. St. Medicale, Bucureşti, 353 – 371
38. Massie B.M., Amidon Th. M. – Patologia cardiacă în Tierney L.M., McPhee St.J, Papadakis M.A., Current Medical Diagnosis and Treatment, McGraw Hill, Ed. Internaţională (Ed. în lb.rom.), 2001, Edit. St. Medicale, Bucureşti, 295 – 338
39. Miller M.R., Mc Namara R.L., Segal J.B., Kim N., Robinson K.A., Goodman S.N. et al. – Efficacy of agents for pharmacologic conversion of atrial fibrillation and subsequent maintenance of sinus rhythm: a meta – analysis of clinical trials, J. Fam. Pract. 2000, 49, 1033-46

40. Neutel J.M. – Metabolic manifestations of low-dose diuretics, Am. J. Med., 1996, 101, 715-825
41. Paker M., Cohn J.N. – Consensus recommandations for the management of chronic heart failure, Am. J. of Cardiology 1999, 83, 1 – 20
42. Pitt B., Poole-Wilson P., Segal R., et al. – Effects of losartan vs. captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: rationale design and baseline characteristics of patients in the Losartan Heart Failure Survival Study (ELITE II), J. Card. Fail. 1999, 5, 146-154
43. Ramhi T.M. – Beta – blocker therapy for chronic heart failure, Am. Fam. Phys., 2000, 62, 2267 – 2274
44. Roden D.M. – Antiarrhythmic drugs, chap. 35 in Goodman & Gilman's, The pharmacological basis of therapeutics, Tenth Ed., Mc Graw-Hill, Internat. Ed., 2001, 933-967
45. Rogers W.J., Johstone D.E., Yusuf S. – Quality of life among 5025 patients with left ventricular dysfunction randomised between placebo and enalapril, J. College Cardiology, 1994, 23, 393 – 400
46. Roseman R.H. – Personality tip A behaviour patern and coronary heart disease, Royal Soc. of Med., 1980, 14, 65 – 70
47. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A. – The effects of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels, New Engl. J. Med., 1996, 335, 1001 – 1009
48. Schnetzler B. – Traitement de l'insuffisance cardiaque en 2002, Méd. et Hyg., 2002, 60, 1040- 1046
49. Shepard R.J., Cobbe S.M., Ford I. – Prevention of acute coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia, New Engl. J. of Med., 1995, 333, 1301 – 1307
50. Siddoway L.A. – Amiodarone: Guidelines for use and monitoring, Am. Fam. Phys., 2003, 11, 2189 – 2196
51. Skolnik N.S., Beck J.D., Clark M. – Combination antihypertensive drugs: Recommendations for use, Am. Fam. Phys., 2000, 10, 3049 – 3056
52. Waeber B. – La place des antagonists du calcium dans le traitements de l'hypertension artérielle, Med. et Hyg. 2001, 2329, 111-114
53. Wald N.J., Law M.R. – O strategie de reducere a bolilor cardiovasculare cu peste 80%, Brit. Med. J. (rom.), 2003, 326, 1419-1423
54. Weston C. – Insuficienţa cardiacă, Update Medical, 1999, 3, 109 – 114

VI. FARMACOLOGIA APARATULUI RENAL

Secţiunea

1. DIURETICE

1.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE ŞI FARMACOLOGICE

1.1.1. Baze fiziopatologice

1.1.1.1. Rinichiul

Este principalul organ de excreţie al organismului, indispensabil funcţionării organismului şi vieţii.

Rol în:
- eliminarea deşeurilor metabolismului;
- homeostazia hidrică, ionică, acido-bazică;
- echilibrul hidro-electrolitic între cele trei spaţii hidrice: intravascular, intercelular, intracelular.

Formarea urinei

Procesele renale ce participă la formarea urinei:
- filtrarea glomerulară (proces pasiv);
- reabsorbţia tubulară (proces pasiv şi activ);
- secreţia tubulară (proces activ).

➢ **Filtrarea glomerulară**

Este un proces pasiv de filtrare a apei şi substanţelor dizolvate, din sânge în capsula Bowmann, prin membrana "poroasă" a ghemului de capilare ce constituie glomerulul Malpighi, datorită gradientului de presiune hidrostatică.

Presiunea de filtrare glomerulară (P_f) este exprimată prin rata de filtrare glomerulară pentru un singur nefron, conform ecuaţiei:

$$P_f = K_f[(P_s - P_T) - (\Pi_o - \Pi_T)]$$

unde: P_s = presiunea hidrostatică a sângelui în capilarele glomerulare;
P_T= presiunea hidrostatică în tubul proximal= P_{CB} = presiunea hidrostatică în capsula Bowmann;
Π_o= presiunea coloid osmotică a sângelui în capilarele glomerulare;
Π_T= presiunea coloid osmotică în tubul proximal;
K_f= coeficientul de ultrafiltrare glomerulară.

Dar Π_T este neglijabil în condiţii fiziologice, când filtrează o cantitate mică de proteine.

Atunci:

$$P_f = K_f[P_s - (P_T + \Pi_o)]$$

Unde, înlocuind valorile cunoscute pentru condiţii fiziologice:

$$P_f = 70 - (15+30) = 25 \text{ mmHg}$$

P_f prezintă o mare variabilitate inter- şi intraindividuală, deoarece fiecare dintre parametrii determinanţi sunt variabili în funcţie de o serie de factori individuali.

Urina primară:
- formată prin filtrare glomerulară;
- volum cca 200 l / 24 h;
- compoziţie = compoziţia plasmei, minus proteinele şi lipidele plasmatice;
- cantitate de Na^+ = 24.000 mEq.

➢ **Reabsorbţia tubulară**

Este un proces de reabsorbţie în sânge, a unor substanţe şi ioni, din urina primară ajunsă din capsula Bowmann în tubii renali, reabsorbţie prin transfer:
- pasiv (pentru substanţele nedisociate la pH-ul acid urinar);
- activ (pentru ioni şi alte substanţe polare).

Reabsorbţia tubulară activă:
- În tubul contort proximal: se reabsoarbe activ Na^+, cu Cl^- (în echivalent electrochimic); cantitatea de Na^+ reabsorbită este de cca 70 % din cantitatea filtrată glomerular în urina primară;
- În segmentul ascendent al ansei Henle: se reabsoarbe prin cotranspot activ $2Cl^-$, cu Na^+ şi K+ (în echivalent electrochimic); cantitatea de Na^+ reabsorbită este cca 22 % din cantitatea filtrată glomerular;
- În segmentul terminal cortical, al ansei Henle: se reabsoarbe Na^+ (cca 5 % din filtratul glomerular);
- În tubul contort distal şi colector: se reabsoarbe Na^+ (cca 1 - 2 % din filtratul glomerular);
- În tubul colector: se reabsoarbe H_2O (reabsorbţie stimulată de ADH).

Na^+ total reabsorbit tubular este de peste 23.000 mEq / 24 h.

Deci, urina finală conţine: cca 300 mEq Na^+ / 24 h.

➢ **Secreţia tubulară**

Este procesul de transport activ al unor substanţe organice şi ioni, din sânge în urina tubulară:
- În tubul contort proximal: se secretă activ H^+ (format în celulele epiteliului tubular, sub acţiunea anhidrazei carbonice) şi se reabsoarbe prin schimb HCO_3^-, cu un echivalent electrochimic de K^+ şi de Na^+;
- În tubul contort distal: se secretă activ K^+ şi se reabsoarbe prin schimb Na^+ (schimb stimulat de aldosteron).

Urina finală:
- cca 2 l / 24 h;
- conţine H_2O şi electroliţi (cca 300 mEq Na^+ / 24 h).

Rolul prostaglandinelor (PG):

PG (PGA_2, PGE_2, PGI_2), biosintetizate la nivel renal, sunt vasodilatatoare puternice şi cresc fluxul sanguin renal şi natriureza, având efect diuretic şi antihipertensiv. Ele stimulează secreţia de renină, angiotensină şi aldosteron, în caz de hipovolemie.

PGE_2 este antagonist fiziologic al vasopresinei (ADH), acţionând la nivelul canalului colector renal, unde are loc reabsorbţia apei indusă de vasopresină.

Rolul canalelor de apă:

Prima proteină canal pentru apă descoperită (Benga Gh., 1986), purificată şi identificată structural (Agree P., 1988, 1992) a fost denumită aquaporina 1 (AQP1). Ulterior au fost identificate o serie de aquaporine (AQP). Aceste aquaporine au un rol important şi în formarea urinii, la nivelul nefronilor. Astfel, AQP 1 şi 7 funcţionează la nivelul tubului contort proximal, iar AQP 2 are rol în retenţia apei şi concentrarea urinii, la nivelul tubilor contort distal şi colector.

1.1.1.2. Edeme

Edemul constă în acumularea de lichid în spaţiul interstiţial.

Acumularea de lichid poate fi şi în cavităţile seroase, respectiv:
- peritoneu (ascită);

- pleură (hidrotorax);
- pericard (hidropericard);
- în cavităţile seroase şi în ţesutul subcutanat (anasarcă = edem generalizat).

Fiziopatogenia edemelor este foarte diversă:
- insuficienţă renală, cu reducerea filtrării glomerulare;
- reabsorbţie renală de Na^+ şi H_2O, crescută (inclusiv de etiogenie medicamentoasă);
- hiperaldosteronism;
- hipersecreţie de ADH;
- flux sanguin la nivelul arteriolelor aferente renale, scăzut (hipotensiune arterială, insuficienţă cardiacă);
- hipoproteinemie, cu presiune coloidosmotică plasmatică, redusă;
- permeabilitate capilară crescută (inflamaţii, alergii).

Forme de edeme, funcţie de fiziopatogenie: renal, cardiac, carenţial, inflamator, alergic, angioneurotic, medicamentos.

1.1.2. Definiţie

Diureticele sunt medicamente care cresc excreţia de apă şi electroliţi, prin rinichi şi sunt utile în tratamentul edemelor.

1.1.3. Mecanisme de acţiune

Acţiunea diuretică poate avea mecanism:
- renal;
- extrarenal.

Mecanism renal de acţiune diuretică au diureticele propriuzise (numite *saluretice*), ce acţionează la nivelul tubilor renali, prin inhibiţia reabsorbţiei de Na^+ şi H_2O.

Eficacitatea şi potenţa diureticelor saluretice depinde de:
- locul acţiunii la nivel tubular şi mecanismul inhibat;
- intensitatea inhibiţiei.

Mecanism extrarenal de acţiune diuretică au următoarele grupe de medicamente:
- Glicozizii cardiotonici (au acţiune diuretică indirectă, ca o consecinţă a acţiunii inotrop pozitive, cu efect anterograd de creştere a fluxului sanguin arteriolar la nivelul organelor, inclusiv al rinichilor şi prin urmare sunt active exclusiv în edemele cardiace);
- Derivaţii xantici: teofilina, teobromina (au acţiune diuretică indirectă, ca o consecinţă a acţiunii vasodilatatoare la nivelul arteriolelor glomerulare aferente, cu creşterea filtrării glomerulare şi diurezei);
- Coloizii: dextrani, gelatină (au acţiune diuretică indirectă, ca o consecinţă a creşterii presiunii coloidosmotice a plasmei, cu mobilizarea apei din edeme spre spaţiul intravascular, prin mecanism extrarenal osmotic, fiind activi în edeme datorate hipoproteinemiei);
- Apa, în cantitate mare: ca atare sau în ceaiuri din plante diuretice (stimulează diureza apoasă, cu urină diluată, ca o consecinţă a inhibiţiei secreţiei de ADH la nivel hipofizar, prin mecanism de feed-back negativ; indicaţie în litiaza renală; contraindicaţie în edeme).

Mecanismul de prevenire sau mobilizare a edemelor, ca o consecinţă a efectului diuretic:
- diureza crescută produce hipovolemie;
- hipovolemia înseamnă presiune hidrostatică în patul vascular, redusă, cu scăderea presiunii de filtrare a apei din capilare în spaţiul interstiţial;
- hipovolemia înseamnă hemoconcentraţie şi hiperproteinemie, cu creşterea presiunii coloidosmotice a sângelui şi trecerea apei şi electroliţilor, prin mecanism osmotic, din spaţiul interstiţial spre sistemul circulator, realizând mobilizarea edemelor.

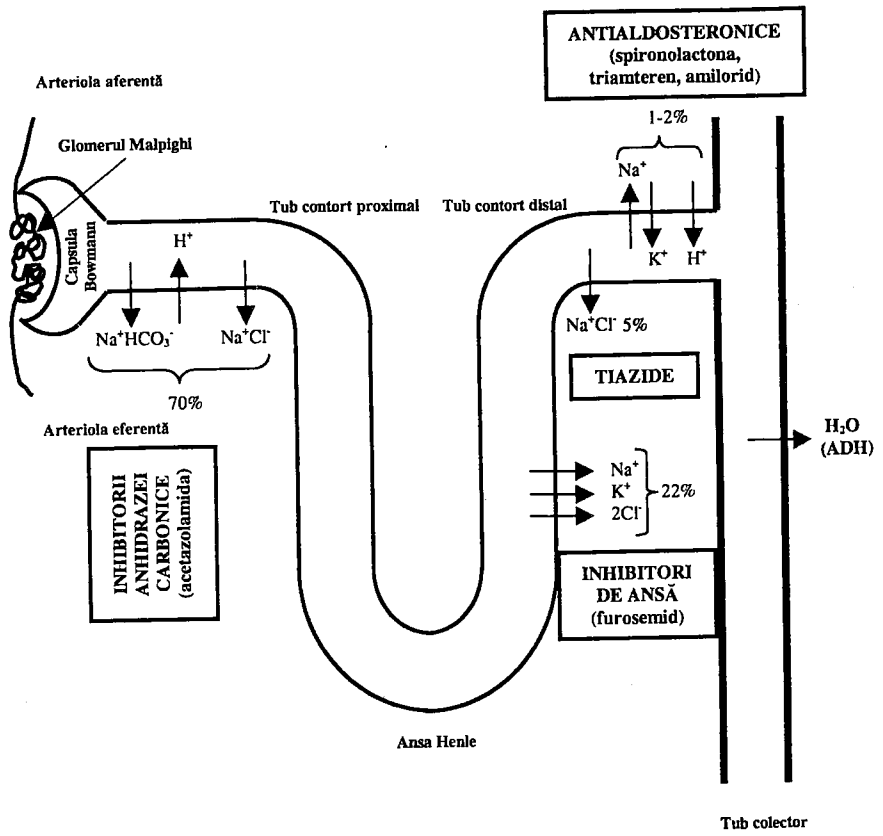


Fig. VI.1. Mecanismele de reabsorbţie a cationului Na^+ la nivelul nefronului, mecanisme asupra cărora acţionează diureticele saluretice

1.1.4. Clasificare

a) Funcţie de locul, mecanismul de acţiune şi structura chimică:

I. DIURETICE CU PROFIL FARMACOLOGIC DE TIP TIAZIDIC (DE ANSĂ TERMINALĂ)
Inhibă reabsorbţia de Na^+, la nivelul segmentului terminal, cortical, al ansei Henle:
I.1. - Tiazide (sulfonamide benzotiadiazine: hidroclorotiazida, butizida, ciclopentiazida, meticlotiazida, ciclotiazida, politiazida);
I.2. - Substanţe înrudite farmacologic (sulfamide heterociclice: clopamid, clortalidon, xipamid, indapamid);

II. DIURETICE DE ANSĂ (ASCENDENTĂ)
Inhibă reabsorbţia de Na^+, la nivelul segmentului ascendent, al ansei Henle:
- Acizi carboxilici (furosemid, bumetanid, piretanid, acid etacrinic, indacrinona);

III. INHIBITORII ANHIDRAZEI CARBONICE
Inhibă anhidraza carbonică şi formarea de H^+, în tubul contort proximal, diminuând astfel secreţia de H^+ şi reabsorbţia de Na^+ şi $KHCO_3$, prin schimb cu H^+:
- Sulfonamide heterociclice (acetazolamida, metazolamida);

IV. ANTIALDOSTERONICE
Inhibă reabsorbţia de Na^+ prin schimb cu H^+ şi K^+, stimulată fiziologic de aldosteron, la nivelul tubului contort distal, prin două mecanisme:
IV.1.- Antagonişti competitivi ai aldosteronului (spironolactona, canrenona);
IV.2.- Antagonişiti de efect ai aldosteronului (triamteren, amilorid);

V. DIURETICE OSMOTICE
- manitol, uree, izosorbid.
Sunt filtrate glomerular, fără reabsorbţie tubulară şi cresc presiunea osmotică a urinii tubulare, antrenând un coeficient osmotic de apă şi realizând o diureză apoasă, cu o concentraţie de Na^+ redusă (nu sunt diuretice renale saluretice).

b) Funcţie de efectul asupra K^+:

I. DIURETICE CARE ELIMINA K^+
I.1. Puternic: tiazide şi înrudite;
I.2. Mediu: diuretice de ansă, inhibitorii anhidrazei carbonice;

II. DIURETICE CARE REŢIN K^+
- Antialdosteronice competitive şi de efect.

c) Funcţie de intensitatea efectului diuretic:

I. EFICACITATE MARE
- Diurertice de ansă (tip furosemid);

II. EFICACITATE MEDIE
- Tiazide şi înrudite;

III. EFICACITATE SLABĂ
- Inhibitorii anhidrazei carbonice;
- Antagoniştii aldosteronului;

d) Funcţie de durata acţiunii:

I. DURATA SCURTĂ (< 6 h)
- Diuretice de ansă (2 -6 h);

II. DURATA MEDIE (6 - 24 h)
- Tiazide: Hidroclorotiazida, ciclopentiazida (6 -12 h); butizida (8-12 h); meticlotiazida (12 -24 h);
- Antagoniştii de efect ai aldosteronului: triamteren (6 -10 h), amilorid (24 h);

III. DURATA LUNGĂ (> 24 h)
- Tiazide: ciclotiazida (24-36 h), politiazida (24-48 h);
- Sulfonamide heterociclice: clortalidon, clopamid (24 h); indapamid (24-36 h);
- Antagoniştii competitivi ai aldosteronului: spironolactona (câteva zile).

1.1.5. Farmacodinamie

1.1.5.1. Factorii ce influenţează eficienţa diureticelor

Sunt:
- retenţia hidro-salină (crescută, influenţează pozitiv);
- proteinemia (hipoproteinemia influenţează negativ);
- circulaţia sanguină renală (dependentă de tensiunea arterială).
- echilibrul electrolitic (dezechilibrul electrolitic diminuă efectul diureticelor; dezechilibrul poate fi produs chiar prin acţiunea diureticelor şi are ca o consecinţă nedorită *"autolimitarea"* efectului diuretic, autolimitare care dispare la întreruparea administrării câteva zile sau prin corectarea terapeutică a deficitului electrolitic).

1.1.5.2. Efectul diureticelor asupra K^+

K^+ este eliminat renal, sub acţiunea hormonului mineralocorticosteroid aldosteron, la nivelul tubilor contorţi distali, prin schimb cu Na^+ care se reabsoarbe.

Hiperaldosteronismul pote fi primar şi secundar (declanşat între alţi factori şi de depletiţia şi excreţia crescută de Na^+).

Sub acţiunea salureticelor (tiazide şi de ansă), prin creşterea concentraţiei ionului Na^+ în urina tubulară poate fi declanşat un hiperaldosteronism secundar şi este stimulat schimbul Na^+ / K^+, eliminându-se K^+ în cantitate mai mare şi apărând hipopotasemia.

După primele săptămâni de tratment, eliminarea de K^+ diminuă.

In primele săptămâni, este necesară suplinirea hipopotasemiei, prin săruri de K^+.

1.1.5.3. Efectul diureticelor asupra Mg^{2+}

Diureticele saluretice care provoacă hipopotasemie, pot produce şi eliminare crescută de Mg^{2+}, cu efectele secundare specifice.

1.1.5.4. Efectul antihipertensiv al diureticelor

Diureticele saluretice au efect antihipertensiv, fiind utile ca monoterapie, în HTA stadiul unu, de elecţie la vârstnici.

Mecanism:
- scăderea volemiei;
- reducerea concentraţiei ionului Na^+ (efectul natriuretic).

1.1.6. Farmacocinetică

Diureticele saluretice sunt acizi organici slabi.

Eliminarea renală este funcţie de solubilitate şi gradul de disociere:
- filtrare glomerulară (rata, funcţie de procentul de legare de proteinele plasmatice);
- cu reabsorbţie tubulară (proporţia, funcţie de pKa şi liposolubilitatea formei nedisociate);
- secreţie tubulară activă, cu sistemul transportor al acizilor organici (interferând cu secreţia sau reabsorbţia activă a altor acizi organici: acid uric, medicamente, cărora le poate întârzia eliminarea).

Mecanismul de eliminare renală imprimă semiviaţa de eliminare şi durata de acţiune.

Diureticele traversează placenta şi trec în laptele matern.

1.1.7. Farmacotoxicologie

RA sunt de tip: efecte secundare; efecte toxice; efecte alergice; dependenţă de diuretice; efect rebound.

1.1.7.1. Efecte secundare

- dezechilibre electrolitice şi acido-bazice;
- dezechilibre metabolice.

a) **Dezechilibre electrolitice şi acido - bazice**
- *Hiponatremie acută*, după saluretice cu eficacitate mare şi sub dietă hiposodată (cu somnolenţă, hTA); se tratează cu NaCl;

- *Hipopotasemie* (hipokaliemie), după saluretice tiazide şi înrudite, în timp şi în hiperaldosteronism secundar (cu tulburări de conducere nervoasă şi de contracţie musculară, aritmii cardiace şi creşterea toxicităţii cardiotonicelor); se tratează cu săruri de K^+ sau diuretice care produc hiperpotasemie (antialdosteronice);
- *Hiperpotasemie* (hiperkaliemie), după antialdosteronice (astenie, hiporeflectivitate, modificări EKG cu QRS larg şi T înalt); se tratează cu săruri de Ca^{2+};
- *Hipomagneziemie*, produsă de saluretice care induc hipopotasemie (accentuează efectele hipopotasemiei); este diminuată de diureticele care induc hiperpotasemie;
- *Alcaloză hipocloremică*, după tratament lung cu saluretice tiazide şi de ansă (se datorează eliminării renale de Na^+ / Cl^- în raport de 1:1, în timp ce raportul normal în sânge este Na^+ / Cl^- = 1,3); se corectează cu NH_4Cl sau $CaCl_2$;
- *Acidoză hipercloremică* şi alcalinizarea urinei, după inhibitoarele anhidrazei carbonice (datorită eliminării de Na^+ cu HCO_3^-).

b) **Dezechilibre metabolice:** hiperglicemie; hiperlipemie; hiperuricemie; hiperazotemie.

1.1.7.2. Efecte toxice

- asupra măduvei hematoformatoare (cu leucopenie, trombopenie);
- renale şi digestive.

1.1.7.3. Efecte alergice

- erupţii cutanate (la sulfamide).

1.1.7.4. Dependenţa de diuretice

La femei de vârstă mijlocie, cu edeme în ortostatism, după oprirea tratamentului cu diuretice de ansă, se înregistrează agravarea edemelor; în aceste cazuri se evită diureticele foarte active şi se instituie dieta hiposodată.

1.1.7.5. Efect rebound

Retenţie hidrosalină şi edeme, la întreruperea bruscă a administrării unui tratament lung (ca manifestare a unui hiperaldosteronism secundar, indus de depletiţia de Na^+).

1.1.8. Farmacoterapie

Indicaţii:
- edeme; HTA;
- diabet insipid; altele;

Momentul optim de administrare: dimineaţa (nu seara, pentru evitarea poliuriei nocturne).

De elecţie:
- În edem pulmonar acut: furosemid i.v.;
- În insuficienţa renală cronică: furosemid, la doze terapeutice mari;
- În edemul din ciroza hepatică, diuretice hiperkaliemiante (hipokaliemia declanşază coma hepatică);
- În hiperaldosteronism primar: antialdosteronice;
- În insuficienţă renală acută, edem cerebral, glaucom acut congestiv: manitol i.v.

Schema farmacografică:
- În edeme cronice: 5 zile tratament, cu 2 zile pauză / săptămână;
- La tratament prelungit cu diuretice hipokaliemiante (kaliemie < 3,5 mEq K^+ / l): asociere cu KCl, în soluţii diluate, 2 -6 g / zi (1g KCl = 13,4 mEq K^+).

Indicaţia în HTA (dozele antiHTA < dozele diuretice):
- în toate formele de HTA (uşoară, medie, severă), de elecţie: tiazidele (hidroclorotiazida) şi cele înrudite cu efect lung (clopamid, clortalidon), o doză unică / zi;
- în crizele de HTA: furosemid.

Mecanismul antiHTA: efectul natriuretic şi antagonizarea retenţiei hidrosaline produsă de unele antiHTA asociate.

Alte indicaţii:
- inhibitorii anhidrazei carbonice: ulcer gastroduodenal; glaucom; alcaloză;
- antialdosteronicele: hiperaldosteronism primar;
- furosemid: diureza forţată în intoxicaţii;
- tiazide: litiaza renală oxalică.

1.1.9. Farmacoepidemiologie

CI: insuficienţă renală gravă, anurie (prin necroză tubulară), nefrite acute; insuficienţă hepatică gravă; alăptare (suprimarea lactaţiei, prin hipohidremie).

Precauţii: *oprirea unui tratament lung cu saluretice puternice nu se face brusc* (pentru a preveni manifestarea unui posibil hiperaldosteronism secundar, sub formă de rebound al retenţiei hidrosaline şi edemelor).

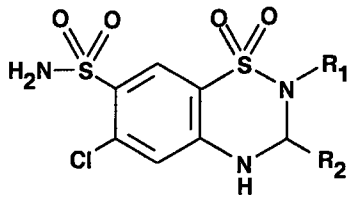
1.1.10. Interacţiuni

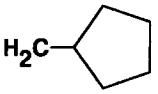
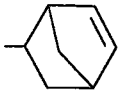
- Asocierea diureticelor hipokaliemiante cu cele hiperkaliemiante, corectează kaliemia şi fenomenul de autolimitare a efectului;
- Efectele diureticelor (diuretic, natriuretic şi antihipertensiv) sunt antagonizate de: antiinflamatoare steroidiene şi nesteroidiene (prin scăderea biosintezei de PG vasodilatatoare);
- Diureticele tiazide potenţează: cardiotonicele (prin hipokaliemie); litiul (prin hipokaliemie); clorură de amoniu (prin hiperamoniemie);
- Diureticele tiazide antagonizează: hipoglicemiantele (prin hiperglicemie); uricozuricele (prin hiperuricemie); antiaritmicele (prin hipokaliemie);
- Efectul hipotensiv al diureticelor este potenţat de: alte diuretice, antihipertensive, vasodilatatoare, deprimante SNC, inclusiv alcool.

1.2. TIAZIDE ŞI ALTE DIURETICE SIMILARE FARMACOLOGIC

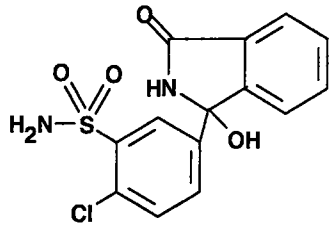
Potenţa relativă a tiazidelor (Po_r/hidroclorotiazidă):
- **Potenţă mare (Po_r = 5-25), doze eficace uzuale 0,25-15 mg/zi:** politiazida (25); ciclotiazida (10-25); indapamid (10-20); ciclopentiazida (10); meticlotiazida (10); butizida (5);
- **Potenţă medie (Po_r ~ 1), doze eficace uzuale 25-50 mg/zi:** clopamid (cca. 1); hidroclorotiazida (1);
- **Potenţă mică (Po_r < 1), doze eficace uzuale 50-100 mg/zi:** clortalidon (0,5)

Sulfonamide benzotiadiazinice

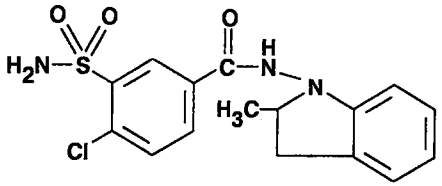


Denumirea	R_1	R_2
Hidroclorotiazida	—H	—H
Ciclopentiazida	—H	
Ciclotiazida	—H	
Meticlotiazida	$-CH_3$	$-CH_2Cl$
Politiazida	$-CH_3$	$-CH_2-S-CH_2-CF_3$

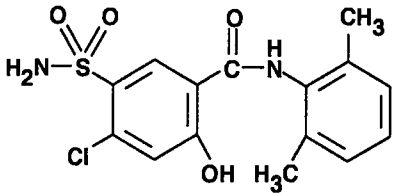
Sulfonamide înrudite



Clortalidona



Indapamid



Xipamid

Fig. VI.2. Structurile chimice ale unor diuretice de ansă terminală: tiazide şi sulfonamide înrudite

HIDROCLOROTIAZIDA

Fcin.:
- p.o., absorbţie rapidă, dar incompletă, cu Bd sub 75% (cca 71%);
- legare pe proteinele plasmatice, medie (aprox. 58%);
- eliminare nemetabolizată, renală, prin filtrare glomerulară şi secreţie tubulară;
- T1/2 scurt (aprox. 2 1/2 h).

Fdin.:
- efect diuretic (la dozele terapeutice curente, inhibă reabsorbţia de Na^+, în segmentul terminal cortical, de diluţie, al ansei Henle); reabsorbţia Na^+ se face împreună cu un echivalent ionic de Cl^- şi un echivalent osmotic de H_2O. Latenţa = 1 – 1½ h, durata este medie-lungă (8-12 h) ;
- antihipertensiv;
- *efect antidiuretic, în diabet insipid hipofizar şi nefrogen.*

Mecanismul efectului antidiuretic:
- inhibarea fosfodiesterazei, cu creşterea concentraţiei de AMPc, mediator de care depinde permeabilitatea pentru apă a tubilor distali şi colectori.

Ftox.:

Efecte secundare:
- dezechilibre electrolitice şi acido-bazice (*hipokaliemie, alcaloză hipocloremică*);
- dezechilibre metabolice (*hiperglicemie;* hiperlipemie cu creşterea LDL, VLDL şi scăderea HDL; hiperuricemie; hiperazotemie, hipocalciurie cu hiperparatiroidism);
- hTA posturală;

Efecte toxice: sanguine (leucopenie, agranulocitoză, trombocitopenie), inclusiv la nounăscut; digestive (vomă, gastralgii, anorexie, pancreatită);

Efecte alergice cutanate, rare (erupţii, fotosensibilizare).

Fepid.:

CI: sarcină; alăptare; hipokaliemie; alcaloză.

Precauţii: diabet, hiperlipemie, hiperuricemie, gută.

Fter.:

Indicaţii în:
- toate tipurile de edeme, singură sau asociată cu alte diuretice;
- HTA;
- *diabet insipid nefrogen (de elecţie);*
- hipercalciurie idiopatică;
- litiaza urinară oxalică (adjuvant).

Fgraf. (p.o.):
- adult, iniţial 50-100 mg/zi (max. 100 mg/zi); întreţinere 25 mg x 3 / zi; preferabil o priză dimineaţa; schema de întreţinere: 3 zile/săptămână, cu 3 zile pauză.
- copii 3-14 ani, iniţial 2 mg/kg/zi în 2 prize, apoi 25-50 mg/zi.

Interacţiuni:
- Antagonizează efectul antidiabeticelor (precauţie la diabetici);
- Creşte toxicitatea cardiotonicelor şi sărurilor de litiu (prin hipokaliemie).

Influenţarea testelor de laborator:
- Sânge: scade nr. leucocitelor şi trombocitelor;

- Plasmă: creşte amoniacul;
- Ser: creşte acidul uric, glucoza, colesterolul; scade sodiul, potasiul, magneziul, clorul;
- Urină: creşte sodiul, clorul, potasiul, magneziul, glucoza.

CLOPAMID

Profil farmacologic şi indicaţii (ca diuretic şi antihipertensiv) similare cu hidroclorotiazida.

Avantaj: durata lungă (cca 24 h).

CLORTALIDON

Profil farmacologic şi indicaţii (ca diuretic, antihipertensiv şi în diabet insipid) similare cu hidroclorotiazida.

Avantaj: durata lungă (24 - 48 h).

Fcin.:
- p.o. absorbţie incompletă; Bd aprox. 65%;
- eliminare predominant urinară, în câteva zile;
- T1/2 lung (aprox. 45 h)

Fdin.:
- efect diuretic cu L cca 2 h şi durată lungă (peste 24 h).

Fter. şi Fgraf. (p.o.)**:**

Adult:
- ca antihipertensiv, 50-100 mg/zi;
- ca diuretic, iniţial 50-200 mg odată, dimineaţa; întreţinere 50-200 mg/zi la 2 zile;
- în diabet insipid, iniţial 100 mg, repetat de 2 ori pe zi; întreţinere 50 mg/zi.

Copii, în HTA, 50 mg/zi şi 2 mg/kg de 3 ori pe săptămână.

POLITIAZIDA

Profil farmacologic similar cu hidroclorotiazida.

Avantaje: Bd. aprox. 100%

Potenţa de 25 de ori mai mare; durata lungă (T1/2 aprox. 25 h).

XIPAMID

Profil farmacologic şi indicaţii (ca diuretic şi antihipertensiv) similare cu hidroclorotiazida, cu următoarele particularităţi.

Fcin.:
- p.o., Bd sub. 75% (cca 73%);
- legare de proteinele plasmatice înaltă (99%).

Mecanism de acţiune

a) – inhibă reabsorbţia de Na^+ şi Cl^- la nivelul tubului contort distal (similar cu hidroclorotiazida);
- stimulează secreţia de K^+ la nivelul tubului contort distal şi tubului colector, producând hipopotasemie (similar cu hidroclorotiazida);

b) la doze mari, xipamidul intervine şi la nivelul tubului contort proximal, prin inhibarea anhidrazei carbonice şi creşte eliminarea urinară de bicarbonat de sodiu, cu alcalinizarea urinii (similar acetazolamidei).

Fdin.:

- efect diuretic, cu urină cu densitate crescută (bogată în electroliţi); L=1-2 h şi durata cca 12 h;
- efect antihipertensiv.

Avantaj: efectul diuretic se menţine şi în insuficienţa renală avansată.

Ftox. şi. Fepid.:

Profil farmacotoxicologic şi farmacoepidemiologic similar hidroclorotiazidei.

***RA** mai frecvent întâlnite* sunt:

- hipopotasemia, uneori severă, cu simptomatologia corespunzătoare (modificări de ECG, aritmii, fibrilaţii, greaţă, vomă);
- alte dezechilibre hidroelectrolitice (hiponatremie, hipomagneziemie) şi dezechilibre acido-bazice (alcaloză hipocloremică);
- hTA în special la asocierea cu antihipertensive (IEC, etc).

RA ocazionale, de remarcat, la doze mari:

- tromboze şi embolii vasculare, cu predilecţie în caz de afecţiuni vasculare.

CI:

- hipopotasemie refractară la tratament;
- hipersensibilitate la sulfonamide; *atenţie!* sensibilitate încrucişată;
- sarcină şi alăptare.

Prudenţă şi precauţii: în gută, hiperuricemie, hiperazotemie (uree, creatinină), diabet, hiperlipemie.

Monitorizare. În tratamentul de lungă durată se monitorizează frecvent:

- potasemia (în special în caz de tratament asociat cu glicozide cardiotonice, când hipopotasemia potenţează toxicitatea cardiotonicelor sau asociat cu corticoizi sau laxative, care potenţează hipopotasemia);
- substanţele azotate (creatinina), acidul uric, lipidele, glucoza (cu atenţie specială la diabetici).

Tratamentul hipopotesemiei: KCl p.o. sau asociere cu diuretice antialdosteronice, care economisesc potasiul.

Supradozarea: poate provoca o intoxicaţie acută, manifestată prin hTA acută.

Interacţiuni: similare hidroclorotiazidei.

Fter. şi Fgraf.:

- ca diuretic, în edeme, 40-80 mg/zi; în funcţie de efect, se reduce doza la 10-20 mg/zi;
- în HTA, 20 mg/zi, într-o priză, dimineaţa, după micul dejun.

Mod de administrare:

- cu aport corespunzător de lichide;
- cu alimente bogate în potasiu (legume, banane, nuci).

INDAPAMID

Profil farmacologic şi indicaţii (ca antihipertensiv) asemănătoare cu hidroclorotiazida, cu următoarele particularităţi şi avantaje.

Avantaje:

- durată lungă (24-36 h);
- acţiune vasodilatatoare proprie (absentă la ceilalţi reprezentanţi ai grupei), ce contribuie la eficacitatea antihipertensivă superioară şi grăbeşte apariţia efectului maxim (t ef. max = 24 h);
- absenţa RA în metabolismul glucidic şi lipidic.

Fcin.:

- p.o. Bd înaltă (aprox. 93%);
- epurare prin biotransformare;
- T1/2 lung (14 h).

Fdin.:

Acţiuni farmacodinamice:

- diuretică;
- vasodilatatoare, cu reducerea rezistenţei vasculare arteriolare şi vasculare totale;
- antihipertensivă; L=1-2 h şi durata lungă (24-36 h); t ef. max = 24 h (datorită acţiunii vasodilatatoare).

Relaţia gradată doză-efect funcţionează semnificativ, peste doza de 2,5 mg/zi, exclusiv pentru efectul diuretic (nu şi pentru efectul antihipertensiv).

Efectul diuretic se menţine şi în insuficienţa renală.

Nu are acţiunile hiperglicemiantă şi hiperlipidemiantă, caracteristice grupei.

Ftox. şi Fepid.:

Profil farmacotoxicologic şi farmacoepidemiologic asemănător cu hidroclorotiazida, cu următoarele *avantaje*:

- absenţa hiperglicemiei şi hiperlipidemiei şi a contraindicaţiei în caz de diabet sau dislipidemii;
- hiperuricemie slabă, fără răsunet la pacienţii fără gută.

RA: hipopotasemie, hTA ortostatică.

CI: accidente vasculare cerebrale recente (sunt CI vasodilatatoarele); hipopotasemie refractară la tratament; hipersensibilitate la sulfonamide; sarcină şi alăptare.

Prudenţă şi precauţii: în gută.

Monitorizare: nivelul potasemiei (în special în hiperaldosteronism şi la asociere cu digitalice, corticosteroizi, laxative).

Supradozarea: la doze până la 40 mg (de 16 ori doza terapeutică) nu se observă nici o toxicitate aparte a indapamidului. Se manifestă o acţiune diuretică puternică, cu hipopotasemie pronunţată. hTA nu se intensifică acut, proporţional cu doza crescută.

Interacţiuni: asemătoare hidroclorotiazidei. În plus, datorită acţiunii vasodilatatoare proprii, potenţează puternic alte vasodilatatoare sau antihipertensive.

Fter. şi Fgraf.:

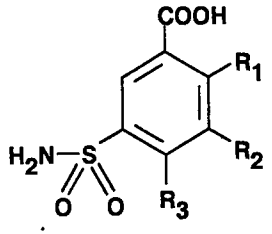
În HTA esenţială 2,5 mg/zi; în edeme 2,5-5 mg/zi.

1.3. DIURETICE DE ANSĂ

Potenţa relativă (Po_r/furosemid), în grupa furosemidului

- Potenţă mare:
  - bumetanid ($Po_r = 40$), cu doze eficace uzuale 1 mg/zi;
- Potenţă medie:
  - furosemid ($Po_r = 1$), acid etacrinic ($Po_r = 0,7$), cu doze eficace uzuale 40-60 mg/zi.

Acizi carboxilici



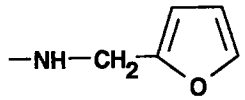
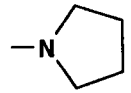
Denumirea	R_1	R_2	R_3
Furosemid		—H	—Cl
Bumetanid	—H	—NH—C_4H_9(n)	—O—C_6H_5
Piretanid	—H		—O—C_6H_5

Fig.VI.3. Structurile chimice ale unor diuretice de ansă ascendentă

FUROSEMID

Fcin.:
- p.o. absorbţie rapidă, dar incompletă, cu Bd sub 75% (cca 61%);
- legare de proteinele plasmatice înaltă (99%);
- difuziune şi distribuire în spaţiul intercelular; difuzează greu prin membrana celulară (moleculă slab liposolubilă şi cu caracter acid, prin urmare majoritar în forma disociată la pH-ul interstiţial slab bazic);
- eliminare rapidă, în primele 24 h, predominant urinară (cca 66%), prin filtrare glomerulară şi secreţie tubulară, majoritar nemodificat; eliminare parţială prin scaun (cca 25%);
- T1/2 scurt (aprox. 90 min).

Fdin:
- acţiune diuretică (*inhibă cotransportul Na^+ / K+ / 2 Cl^-, la nivelul segmentului ascendent al ansei Henle*); eficacitate superioară tiazidelor; durata scurtă (per os 4 -6 h; i.v. 2 -3 h); latenţa este de 30-60 min. p.o. şi 5-15 min. i.v.; timpul efectului maxim este de 2-3 h p.o. şi 15-30 min. i.v.;
- acţiune antiHTA.

Avantaj: eficace chiar în cazul unei filtrări glomerulare scăzute.

Ftox.:
Profil farmacotoxicologic asemănător hidroclorotiazidei, cu următoarele particularităţi:
- *dezechilibre hidro-electrolitice, mai frecvent decât hidroclorotiazida*;
- hiperglicemie mai redusă decât hidroclorotiazida;
- creşte calciuria (spre deosebire de hidroclorotiazidă, care o scade).
- deshidratare; hipovolemie; hTA ortostatică, hTA până la colaps.

Fepid.:
CI, precauţii şi monitorizare, asemănătoare hidroclorotiazidei.

Fter.:
Indicaţii:
- ca diuretic, în toate tipurile de edeme, inclusiv cele refractare la tiazide şi în urgenţe (*edem pulmonar acut, edem cerebral*); în intoxicaţia cu barbiturice;
- cazuri de insuficienţă renală acută, cu oligurie;
- ca antihipertensiv, în HTA (forme uşoare şi moderate), inclusiv în crize.

Fgraf.:
Dozele terapeutice variază în limite largi, interindividual (per os, 20 mg - 1 g);
Posologie:
- Ca diuretic, p.o., la adulţi, iniţial 20-100 mg/zi, în 1-2 prize şi întreţinere 20-40 mg zilnic de 2-3 ori pe săptămână; la copii 1-2 mg/kg/zi;
- În urgenţe (edem pulmonar acut, edem cerebral), i.v., 20-400 mg/zi, în 1-3 prize (20-120 mg, repetat la 2-3 ore);
- În insuficienţa renală, pot fi necesare doze mai mari, până la 500 mg – 1 g/zi p.o.
- În HTA, p.o. 40-80 mg/zi, în 1-2 prize; în crize hipertensive i.v. lent 40-80 mg;

Interacţiuni şi influenţarea testelor de laborator: asemănătoare cu hidroclorotiazida.

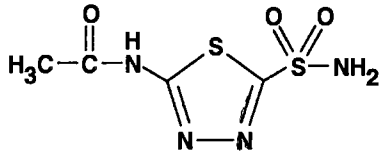
ACID ETACRINIC

Profil farmacologic similar cu furosemidul.
Fcin.: Bd p.o. practic totală (aprox. 100%); T1/2 scurt (aprox. 1 h).
Diuretic de rezervă, în edeme severe, refractare la alte diuretice.
Dezavantaj: RA digestive (anorexie, disfagie, greaţă, vomă, dureri abdominale, diaree, hemoragii intestinale) şi ototoxicitatea (cu surditate reversibilă sau definitivă) sunt mai frecvente faţă de furosemid.

BUMETANID

Profil farmacologic similar cu furosemidul.
Fcin.: Bd p.o. peste 75% (cca 80%); T1/2 scurt (aprox. 1 h).
Potenţă mai mare de aprox. 40 ori, doza uzuală: 1 mg/zi.

1.4. INHIBITOARELE ANHIDRAZEI CARBONICE



Acetazolamida

Fig.VI.4. Structura chimică a diureticului acetazolamida, inhibitor al anhidrazei carbonice la nivelul tubului contort proximal

ACETAZOLAMIDA

Fcin:
- distribuţie mai mare în sânge (legată de anhidraza carbonică din eritrocite), decât în spaţiul intercelular;

Fdin.:
- acţiune diuretică;
- în doze mari (30 mg/kg) acţiune hiposecretoare gastrică (scade volumul şi aciditatea);
- acţiune hiposecretoare pancreatică (scade volumul şi bicarbonatul);
- acţiune de scădere a secreţiei umorii apoase şi presiunii intraoculare, semnificativă în glaucom;
- acţiune inhibitoare SNC.

Mecanismul molecular de acţiune: inhibiţia selectivă a anhidrazei carbonice.

Anhidraza carbonică:
- enzimă ce există în toate ţesuturile;
- concentrată în: hematii, tubii renali, mucoasa gastrică, pancreas, globii oculari, SNC;
- catalizează reacţia reversibilă: $CO_2 + H_2O$ ----> H_2CO_3;
  continuă neenzimatic, reacţia: H_2CO_3 ----> $(HCO_3^-) + (H^+)$;

Anhidraza carbonică intervine astfel în:
- secreţia de H^+ în tubii renali proximali, cu reabsorbţia prin schimb a Na^+, sub formă de NaHCO3;
- secreţia de H^+ de către celulele parietale gastrice şi formarea de HCl;
- secreţia alcalină a pancreasului exocrin;
- secreţia umorii apoase oculare;
- sedare.

Acţiunea diuretică a acetazolamidei:
- blochează formarea de H^+, cu diminuarea secreţiei de H^+ şi reabsorbţiei de schimb a ionului Na^+;
- în consecinţă, are loc excreţia crescută de Na^+ sub formă de $NaHCO_3$, cu un echivalent osmotic de H_2O; urina devine alcalină;
- se elimină HCO_3^- şi sub formă de $KHCO_3$, cu instalarea hipokaliemiei;
- apare acidoza hipercloremică;
- în timp, se manifestă fenomenul de autolimitare a efectului diuretic, datorită instalării dezechilibrului acido-bazic.

Ftox. şi Fepid.:
- tulburări electrolitice (hipokaliemie) şi acido-bazice (acidoză hipercloremică), cu simptomele corespunzătoare.
- cristalurie, litiază urinară; hiperglicemie; hiperuricemie.
- efecte toxice: sanguine (leucopenie, agranulocitoză, trombopenie); digestive (vomă, dureri epigastrice);
- efecte alergice cutanate (erupţii cutanate);
- efecte secundare de inhibiţie SNC (somnolenţă, etc).

CI:
- hipokaliemie, acidoză, litiază renală;
- insuficienţă renală cu anurie;
- alergie la sulfonamide;
- sarcină (primul trimestru).

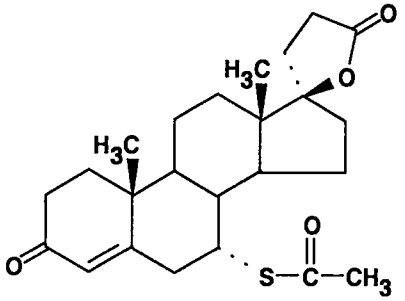
Fter. şi Fgraf.:

Indicaţii:
- ca *diuretic*, în edeme;
- ca *hiposecretor gastric*, în ulcer gastric şi duodenal;
- în *glaucom*, forme rezistente la tratamentul local şi preoperator;
- în *epilepsie*, ca adjuvant.

Posologie:
- ca diuretic, în retenţie de fluide, la adult, 250-375 mg/zi 2 zile, apoi 1 zi pauză şi se repetă;
- în glaucom şi epilepsie, 250-1000 mg/zi, în 4 prize, la adult şi 125-750 mg/zi la copii peste 5 ani.

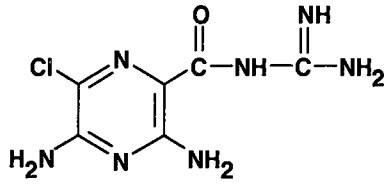
1.5. ANTIALDOSTERONICE

Clasificare:
- antagonişti competitivi (spironolactona)
- antagonişti de efect (amilorid, triamteren)



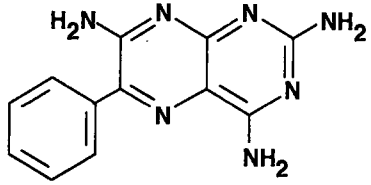
Spironolactona

Derivaţi de pirazină



Amilorid

Derivaţi de pteridină



Triamteren

Fig. VI.5. Structurile chimice ale unor diuretice antagonişti ai aldosteronului: competitivi (spironolactona) şi de efect (amilorid, triamteren)

SPIRONOLACTONA

Str. chim.: compus de semisinteză, analog structural al aldosteronului.

Fcin.:
- p.o. absorbţie bună (în forma microcristalină);
- Bd. per os redusă (25%), datorită efectului mare al primului pasaj hepatic;
- biotransformare în ficat; unii dintre metaboliţi sunt activi (canrenona, acid canrenoic);
- eliminare urinară lentă;
- T1/2 este lung (aprox. 14 h).

Fdin.:
- acţiune diuretică relativ slabă; L peste 24 h; t. ef. max. = 2-3 zile; durata = 2-3 zile după întreruperea tratamentului;
- acţiune antiHTA;
- acţiune anabolizantă şi virilizantă (1 % din cea a testosteronului).

Mecanismul acţiunii diuretice: *antagonist competitiv al aldosteronului, la nivelul tubului contort distal.*

Aldosteronul:
- hormonul mineralocorticosteroid natural, cel mai activ;
- la nivelul tubului contort distal, stimulează *reabsorbția de Na^+ și Cl^-, prin schimb cu K^+ și H^+;*

Acțiunea diuretică a spironolactonei:
- blochează acțiunea aldosteronului;
- ca urmare, se elimină Na^+, Cl^- și un echivalent osmotic de H_2O;
- scade excreția de K^+, H^+;
- urina devine alcalină (se elimină bicarbonat);

Parametrii acțiunii diuretice: latența lungă (> 24 h); efectul maxim la 2 -3 zile; durata acțiunii este lungă (2 -3 după întrerupere).

Ftox. și Fepid.:
RA:
- tulburări electrolitice (*hiperkaliemie*);
- erupții cutanate eritematoase sau maculo-papuloase;
- efecte secundare endocrine (efecte virilizante cu hirsutism la femei, impotență la bărbați).

CI:
- hiperpotasemie; acidoză; IR acută;
- insuficiență hepatică gravă;
- alăptare.

Fter. și Fgraf.:
Indicații:
- de elecție, în edeme cu hiperaldosteronism primar sau secundar;
- edeme refractare, în asociere cu furosemid;
- *HTA cu hiperaldosteronism*, în asociere cu alte antihipertensive;
- hipokaliemie, profilaxie și tratament în cazuri refractare.

Posologie:
- Ca diuretic, în retenție hidrosalină cu hiperaldosteronism, la adult, 25-50 mg de 4 ori/zi (max. 400 mg/zi); întreținere 25 mg de 1-3 ori/zi; la copii, 3 mg/kg/zi, fracționat la 6 ore;
- În HTA esențială, inițial 50-100 mg/zi, timp de 2 săptămâni, apoi doză de întreținere;
- În sindrom premenstrual, 25 mg de 4 ori/zi, în zilele 18-26 ale ciclului;
- În hipokaliemie, 25-100 mg/zi, în 1-4 prize.

Interacțiuni:
- *Spironolactona scade efectul cardiotonicelor (prin hiperpotasemie);*

TRIAMTEREN

Fcin.:
- p.o., Bd medie (aprox. 54%), datorită efectului primului pasaj hepatic;
- biotransformare hepatică la metaboliți, din care unii sunt activi;
- eliminare urinară;
- T1/2 mediu (aproape 4 h).

Mecanism de acțiune:
- *antialdosteronic, prin antagonism de efect*, având efect contrar aldosteronului, la nivelul tubilor contorți distali;
- inhibă schimbul Na^+ / K^+ (reabsorbția de Na^+, prin schimb cu K^+);
- ca urmare Na^+ nu se mai reabsoarbe și se elimină, iar K^+ nu se mai excretă;
- apare hiperkaliemie;
- crește eliminarea de $NaHCO_3$, cu alcalinizarea urinei.

Fdin.: Durata acțiunii este medie (7-10 h); L = 2 h; t. ef. max. = 2-3 zile de tratament.

Fter. și Fgraf.: indicat în edeme cu hiperaldosteronism secundar.

Posologie p.o.: inițial 100 mg repetat de 3 ori/zi (max. 600 mg/zi); întreținere 100 mg de 2 ori/zi, la 2 zile.

Ca diuretic ce economisește potasiul, se asociază cu hidroclorotiazidă, în preparate tipizate indicate în edeme și HTA, dozele fiind reduse (25-50 mg triamteren + 12,5-25 mg hidroclorotiazidă).

AMILORID

Fcin.:
- p.o., absorbție parțială;
- biotransformare hepatică și eliminare renală;
- T1/2 lung (aprox. 21 h).

Mecanism și indicații, similare cu triamteren.

Avantaj: durata acțiunii, lungă (cca 24 h); L=2 h.

Posologie p.o.: 15-20 mg/zi.

Ca diuretic ce economisește potasiul, se asociază cu hidroclorotiazidă, în preparate tipizate indicate în edeme și HTA, dozele fiind reduse (5 mg amilorid + 50 mg hidroclorotiazidă).

1.6. DIURETICE OSMOTICE

MANITOL

Str. chim.: Polialcol, derivat de manoză; Sol. izoosmotică plasmei = 5,07 %.

Fcin.:
- nu se absoarbe digesiv;
- i.v., se elimină prin filtrare glomerulară, fără reabsorbție tubulară, în majoritate nebiotransformat;
- T1/2 scurt (1/2-2 h).

Fdin.:
- diuretic osmotic.

Mecanismul acțiunii diuretice: osmotic (eliminare împreună cu un ehivalent osmotic de apă).

Ftox.: grețuri, amețeli, cefalee.

Fter. și Fgraf.:
Indicație ca diuretic i.v. (lent sau perfuzie), în
- profilaxia anuriei la bolnavi cu șoc, arsuri;
- intoxicații acute, cu substanțe care se elimină renal;
- edem cerebral;
- glaucom acut congestiv.

Posologie: i.v. lent sau perfuzie, 1-1,5 g/kg/zi.

1.7. DIURETICE VEGETALE

Ceaiuri din produse vegetale diuretice: cozi de cireșe (Stipites cerasorum), mătasea de porumb (Stigmata maydis), coada calului (Equisetum arvense), etc.

Acțiunea diuretică: slabă;

Mecanism:
- apa în cantitate mare inhibă secreția hipofizară de ADH (feedback negativ);
- principii activi ce acționează în sens diuretic: săruri de K^+, flavone, saponozide.

2. ANTIDIURETICE

2.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

DIABETUL INSIPID
- poliurie (4 - 20 l / 24 h);
- polidipsie;
- *nu:* hiperglicemie şi glucozurie.

Tipuri, funcţie de locul şi mecanismul tulburării:
- diabet insipid hipofizar;
- diabet insipid nefrogen.

➢ **Diabet insipid hipofizar**:
- 90 % din cazuri;
- consecinţa unor leziuni primare (ereditare), secundare (traumatisme, tumori, inflamaţii, infecţii, tulburări circulatorii) sau tulburări funcţionale la nivelul sistemului supraopticoretrohipofizar;

➢ **Diabet insipid nefrogen:**
- 10 % din cazuri;
- consecinţa unui defect congenital al tubilor renali, care reacţionează slab la ADH retrohipofizar;
- proteina canal pentru apă (aquaporina) tip AQP2, cu rol fiziologic în retenţia apei la nivelul tubilor contort distal şi colector, mutantă, inactivă.
- gena pentru receptorul V2 al vasopresinei (ADH), mutantă.

2.2. BAZE FARMACODINAMICE

Clasificare:
- Antidiuretice naturale şi analogi de sinteză:
  - vasopresina (ADH) = nonapeptidă;
  - desmopresina = (mercapto -3 -propionic) -1 -D arginin -8 -vasopresina;
  - lypresina = lizin -8 -vasopresina;
- Antidiuretice de sinteză:
  - diuretice tiazide şi înrudite;
  - clorpropamida (antidiabetic);
  - clofibrat (hipolipemiant);
  - carbamazepina (antiepileptic).

(A se vedea la capitolele corespunzătoare).

VASOPRESINA (ADH)

Sin.: Hormon antidiuretic retrohipofizar (ADH).

Secreţia retrohipofizară este reglată de osmolaritate, prin mecanism de feed back, pozitiv sau negativ; ingestia de apă, produce hipoosmolaritate, care induce un feed back negativ cu scăderea secreţiei de ADH.

Str. chim.: nonapeptid, asemănător cu oxitocina (diferenţă la aminoacizii 3 şi 8).

Utilizare: în pulbere pură sau pulbere de retrohipofiză.

Fcin.:
- biotransformare în tubul digestiv, ficat, rinichi;
- absorbţie rapidă inj. sau prin mucoasa nazală;
- T1/2 ultrascurt (cca 20 min).

Mecanismul molecular al acţiunii antidiuretice: activarea receptorilor V_2 situaţi pe celulele epiteliului tubilor colectori renali, cu stimularea adenilatciclazei şi creşterea concentraţiei de AMP_C.

Mecanismul molecular al acţiunii contracturante miotrope: activarea receptorilor V_1 aflaţi în muşchii netezi (subtipul V_{1a}, în muşchii netezi vasculari şi în miometru), cu stimularea fosfolipazei C şi creşterea concentraţiei intracitoplamatice de Ca^{2+}.

Fdin.:

Acţiune antidiuretică:
- permeabilizează tubii colectori la apă;
- stimulează reabsorbţia pasivă a apei, în tubii contorţi distali;
- scade diureza şi concentrează urina;
- eficienţă în diabetul insipid;

La doze mari (în raport cu dozele antidiuretice), stimulează muşchii netezi, prin mecanism miotrop:
- vasoconstricţie, cu HTA;
- coronaroconstricţie, mai intensă în cardiopatie ischemică;
- bronhoconstricţie;
- creşterea motilităţii intestinale şi uterine;

Ftox.:

Efecte secundare:
- vasculare (HTA, insuficienţă coronariană acută, cu exitus);
- digestive (diaree, dureri abdominale);
- contracţii uterine (avort).

Fter.: indicaţie în diabet insipid hipofizar, ca medicaţie de substituţie.

Fepid.:

CI: HTA, cardiopatie ischemică, sarcină.

Fgraf.: pulbere de retrohipofiză, prize nazale (absorbţie prin mucoasa nazală).

DESMOPRESINA

Avantaj: acţiunea vasoconstrictoare este slabă faţă de vasopresină.

Mecanism de acţiune: agonist selectiv al receptorilor vasopresinei V_2; afinitatea pentru receptorii V_1 este mai redusă.

Fdin.: efect antidiuretic intens, cu L=1 h şi durată lungă (8-24 h).

Ftox. şi Fepid.:

RA: retenţie hidrică, HTA, cefalee, congestie nazală (la administrare nazală), dureri abdominale (la administrare p.o.).

CI: hipersensibilitate specifică, cardiopatie ischemică.

Prudenţă: în cazurile ce contraindică ridicarea TA; sarcină.

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţii: *de elecţie în diabetul insipid neurogen (hipofizar)*; enurezis nocturn la copii.

Posologie: în instilaţii nazale, *la adulţi*, 0,01-0,04 mg/zi (10-40 μg/zi), în 1-3 prize; *la copii*, 0,005-0,03 mg/zi.

TIAZIDE

Fter.: *de elecţie în diabetul insipid nefrogen*

(a se vedea la punctul: 1.2.)

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Benga Gh., Popescu O., Pop V. I., Holmes R. P. – p-(chloromercuri) benzensulfonate binding by membranes proteins and the inhibition of water transport in human erythrocytes, Biochemistry 1986, 25, 1535-1538
2. Benga Gh., Popescu O., Borza V., Pop V. I., Mureşan A, Mocsy I, Brain A, Wriglesworth J. M. – Water permeability of human eritrocytes. Identification of membrane proteins involved in water transport, Eur. J. Cell Biol., 1986, 41, 252-256
3. Benga Gh. (Ed.) – Water transport in biological membranes, CRC Press, BocaRaton, 1989
4. Benga Gh. – Birth of water channel proteins – the aquaporins, Cell Biol. Int., 2003, 27, 701-709
5. Deen P. M. T., Verdijk M. A. J., Knoers N. V. N. M., Wieringa B., Monnens L. A. H., van Os C. H., van Oost B. A. – Requirement of human renal water channel aquaporin-2 for vasopressin-dependent concentration of urine, Science, 1994, 264, 92-95
6. Jackson E. K. – Diuretics, Chap. 29, in Goodman & Gilman's, The Pharmacological basis of Therapeutics, Tenth ed., Mc Graw-Hill, International Ed., 2001, p. 759-789
7. Jackson E. K. – Vasopresin and Other Agents Affecting the Renal Conservation of Water, Chap. 30, in Goodman & Gilman's, The Pharmacological basis of Therapeutics, Tenth ed., Mc Graw-Hill, International Ed., 2001, p. 789-799
8. Lolait S. J., O. Carrol A. M., Mc. Bride O. W., Konig M., Morel A., Brownstein M. J. – Cloning and characterization of a vasopressin V2 receptor and possible link to nephrogenic diabetes insipidus, Nature, 1992, 357, 336-339
9. Mutschler E., Derendorf H. – Kidney and Urinary System, Chap. 6, in Drug Actions. Basic Principles and Therapeutic Aspects, Medpharm Sci Publ., London, 1995, 443-471
10. Mycek M. J., Harvey R. A., Champe P. C. – Medicamente diuretice, cap. 23, în Lippincott's Illustrated Pharmacology, 2nd ed., Lippincott Williams&Wilkins, Baltimore, 1997 (Ed. Lb. Rom., 2000), 223-235
11. Rang H.P., Dale M. M., Ritter J. M. – The Kidney, Chap. 20, in: Pharmacology, Fourth Ed., Churchill Livingstone, London, 1999, 351-370
12. *** Agenda Medicalit 2003, Edit. Medicală, Bucureşti, 2003

VII. FARMACOLOGIA APARATULUI DIGESTIV

Secţiunea

1. STIMULATOARE ŞI SUBSTITUENŢI AI SECREŢIILOR DIGESTIVE

1.1. STIMULATOARE ŞI SUBSTITUENŢI AI SECREŢIEI GASTRICE

1.1.1. Baze fiziopatologice

Mucoasa gastrică are activitate secretorie ce constă în:
- secreţie clorhidropeptică, cu rol în digestia alimentelor;
- secreţie de mucus şi bicarbonat de sodiu, cu rol protector pentru mucoasă, împotriva agresiunii clorhidropeptice;

1.1.1.1. Sucul gastric

- incolor, clar sau opalescent;
- densitate = 1,004 - 1,010;
- apă 99,5 %; rezidiu uscat 0,5 % ; HCl, pepsină;
- 2 -3 l / 24 h; 150 mmoli HCl / l (300 - 450 mmoli HCl / 24 h);
- pH = 1 - 2.

Pepsina
- Rezultă din pepsinogen, un precursor din sucul gastric, care în mediu de HCl, se transformă în pepsină activă (aspartic proteinază);
- Are activitate maximă la pH = 2; este inactivată ireversibil la pH ~ neutru;
- Hidrolizează 10 - 15 % din proteinele ingerate.

Secreţia acidă
- Maximală: 20 - 40 mEq HCl / h (480 - 960 mEq HCl / 24 h);
- Este rezultatul activităţii celulelor parietale ale glandelor oxintice, din epiteliul fundic;
- Ionii H^+ formaţi sunt transportaţi din citosol, în lumenul gastric, în schimb stoiechiometric cu ionii K^+, prin activitatea unei ATP-aze H^+ / K^+, ce funcţionează ca o pompă de protoni;
- Pompa este cuplată cu un canal de Cl^-, prin efluxul de Cl^- asigurându-se formarea HCl.

1.1.1.2. Reglarea secreţiei de HCl

- Pe cale nervoasă parasimpatică, vagală, cu efect excitosecretor (în faza interdigestivă dintre mese şi în faza cefalică a reflexelor digestive condiţionate);
- Pe cale endocrină hormonală, prin hormonul gastrină, cu efect excitosecretor (în faza digestivă gastrică, din timpul meselor);
- Pe cale paracrină şi humorală:
  - prin histamină, cu efect hipersecretor;
  - prin PGE_2 şi receptorii PG, cu efect hiposecretor;
  - prin somatostatină, cu efect hiposecretor.

a) Calea nervoasă:

Impulsul nervos, pe *calea nervului vag,* eliberează neuromediatorul colinergic ACh, ce stimulează receptorii colinergici M_1 (din sinapsa ganglionară parasimpatică la nivelul plexului intramural) şi M_3 (din sinapsa neuroefectoare parasimpatică), rezultatul fiind eliberarea de gastrină, histamină şi acid.

b) Calea hormonală:

Hormonul gastrina (heptadecapeptid), secretat de celulele G din mucoasa antrală, stimulează receptorii gastrinici de pe membrana celulelor endocrine şi parietale, rezultatul fiind eliberarea de histamină şi de acid.

Secreţia de gastrină este modulată prin mecanism de feed-back + sau - , funcţie de concentraţia de H^+ şi pH (creşte la scăderea concentraţiei de H^+ şi cu creşterea pH-ului).

c) Calea humorală:

- *Histamina* eliberată de mastocitele din mucoasa fundică (sub influenţă vagală şi gastrinică) activează receptorii H_2 situaţi pe membrana celulelor parietale şi secreţia acidă;
- *Somatostatina,* hormon (secretat de hipotalamus şi de celulele D ale pancreasului), inhibă secreţia de gastrină şi secreţia de acid;
- *Prostaglandinele* din seria E (PGE_2) au efect citoprotector, prin stimularea:
  - secreţiei de mucus şi carbonat acid de sodiu;
  - troficităţii şi regenerării mucoasei;
  - fluxului sanguin în mucoasă.
- *Factorul de crestere epidermic* (FCE), polipeptid secretat de glandele salivare, glandele Brunner duodenale şi rinichi, creşte debitul sanguin în mucoase şi are efect citoprotector.

Factorul de creştere transformant alfa (TGF-α) este localizat în celulele parietale şi funcţionează ca reglator paracrin.

1.1.1.3. Verigile implicate în secreţia gastrică acidă

- *ACh* şi receptorii M_1 şi M_3 (prin intermediul sistemului mesager secund Ca^{2+});
- *gastrina* şi receptorii gastrinici (prin sistemul mesager secund Ca^{2+});
- *histamina* şi receptorii histaminergici H_2 (prin sistemul mesager secund AMPc);
- *anhidraza carbonică*, ce favorizează formarea protonului H^+ ;
- *pompa de* H^+ (ATP-aza H^+ / K^+) ce transferă ionul H^+ din celula secretorie gastrică, în lumenul gastric; reacţia protonului H^+ cu anionul Cl^- şi formarea HCl.
- PGE_2 prin receptorii specifici diminuă conc. de AMPc.

1.1.1.4. Patologie

Dereglări:
- hiperaciditate (în gastrită acută, ulcer duodenal);
- hipoaciditate până la achilie (în gastrită cronică).

1.1.1.5. Mucusul

- Este secretat de celule glandulare ale mucoasei gastrice;
- Conţine macromolecule (glicoproteine şi glicozaminoglicani) ce realizează o pătură protectoare;
- Izolează secreţia de NaHCO3 a celulelor epiteliale, de sucul gastric din lumen, asigurând o barieră protectoare;

- Menţine la suprafaţa epitelială o concentraţie mare de Na^+ cu rol protector, realizată de ATP-aza Na^+ / K^+;
- Inhibă transformarea pepsinogenului în pepsină.

1.1.2. Stimulatoarele secreţiei gastrice

Clasificare, funcţie de mecanismul fiziopatologic:
- activarea receptorilor H_2: histamina;
- activarea receptorilor gastrinici: pentagastrin;
- stimulare nespecifică: alcool etilic;
- stimulare directă şi prin reflex condiţionat: substanţe amare (t-ri din specii vegetale amare).

HISTAMINA

Fdin.:

Este *mediator al transmisiei histaminergice*, centrale şi periferice. Receptorii: H_1, H_2 (postsinaptici) şi H_3 (presinaptici).

Activarea receptorilor H_2 induce hipersecreţie gastrică (volum şi HCl), la doze subhipotensive.

Antagonizare prin antihistaminice H_2 (tip cimetidină).

Ftox.:

a) *Efecte secundare tip* H_1 (antagonizate de antihistaminicele H_1):
- vasodilataţie cu hTA şi tahicardie reflexă; hiperemie şi creşterea temperaturii tegumentelor; creşterea permeabilităţii capilare cu edeme;
- dispnee (prin bronhoconstricţie şi creşterea permeabilităţii capilare);
- colici abdominale, diaree.

b) *Reacţii alergice de tip I, anafilactic, imediat* (antagonizate de antihistaminicele H1 şi de adrenalină).

Fepid.:

CI:
- hTA, purpură, inflamaţii acute, edem;
- astm bronşic;
- alergii.

Fter.: indicaţie ca *medicaţie diagnostic*, pentru testarea capacităţii secretorii gastrice (sub stimulare maximală).

Fgraf.:

Histamină fiole de 1 ml, sol. 1 %o (1 mg / ml) şi 0,1 %o (0,1 mg / ml).

ATENŢIE! Posologie: s.c. 0,1 mg / 10 kg (= 0,1 ml sol. 1%o sau 1 ml sol. 0,1%o), *sub protecţie cu antihistaminice H1.*

Proba de stimulare maximală cu histamină, declanşează secreţie constantă la fiecare individ, permiţând calculul numărului de celule secretorii:

1 mEq HCl / h este produs sub stimulare maximală, de cca 40 milioane celule parietale.

PENTAGASTRIN

Str. chim.: Pentapeptid sintetic, hidrosolubil ca sare de amoniu.

Fdin.:

Efecte similare cu hormonul gastrina:
- creşte secreţia gastrică (HCl, pepsină) şi pancreatică (enzime); efect maxim la cca 30 minute;

Fter.: *medicaţie diagnostic*, pentru testarea capacităţii secretorii gastrice.
Fgraf.:
- s.c. sau i.m., 0,006 mg/kg (6 µg/kg)
- i.v. perfuzie 0,0006 mg/kg/h (0,6 µg/kg/h) în ser fiziologic
***CI*:** ulcer peptic.

ALCOOL ETILIC

Fdin.:
Efecte digestive, funcţie de concentraţie:
- *5 -10 % ---> stimulează secreţia gastrică* şi pofta de mâncare (acţiune directă pe mucoasă);
- peste 20 % ---> scade secreţia gastrică şi activitatea peptică;
- peste 40 % ---> produce iritaţie gastrică şi hiperemie.

Fter.: testarea capacităţii secretorii gastrice (utilizat rar).
Fgraf.: 5% 300 ml (preparat magistral), administrat pe sondă

SUBSTANŢE AMARE

Principii activi amari în tincturi din specii vegetale amare: T-ra absinthi, T-ra aurantiorum, T-ra chinae, T-ra centaurii, T-ra gentianae.
Fdin.:
Stimulează secreţia gastrică şi pofta de mâncare.
Mecanism:
- acţiune directă asupra receptorilor gustativi din mucoasa bucală şi asupra mucoasei gastrice;
- crearea unui reflex condiţionat, prin asocierea repetată a substanţei cu gust amar cu alimentele cu gust plăcut.

Fter.: indicaţie în *hiporexie* (la debili, convalescenţi, etc.).
Fgraf.: 0,25 - 0,50 g tincturi x 3 / zi, diluate în foarte puţină apă, cu 15 minute înainte de masă.

1.1.3. Substituenţii secreţiei gastrice

ACID CLORHIDRIC

Propr. fiz.-chim.: gaz incolor, solubil în apă.
In farmacie:
- sol. concentrată 35 %, corosivă; utilizată pentru prepararea sol. diluate;
- *sol. diluată 10 %, oficinală.*

In organism: secretat de celulele parietale ale mucoasei gastrice, având rol în digestie.
Fdin.:
- transformă pepsinogenul în pepsină;
- realizează pH-ul necesar acţiunii proteolitice a pepsinei (pH = 2 - 5);
- favorizează absorbţia fierului (prin transformarea Fe^{3+} în Fe^{2+}) şi calciului;
- asigură sterilitatea conţinutului gastric;
- influenţează secreţia intestinală şi pancreatică.

Ftox.:
- iritaţii ale mucoaslor bucală, esofagiană, gastrică, duodenală;
- dizolvarea smalţului dentar, la administrare repetată.

Precauţii:
- administrare în soluţii diluate;
- administrare *cu paiul* sau tuburi de plastic sau sticlă.

Fter.:
- *medicaţie de substituţie* în deficitul secretor al mucoasei gastrice, parţial şi total, cu hipoclorhidrie sau anaclorhidrie şi tulburări digestive consecutive (indigestie, meteorism, diaree);
- medicaţie adjuvantă în terapia cu fier.

Fgraf.:
- Sol. oficinală 10 %, 1 -5 ml (20 - 100 picături) diluaţi (de cca 20 ori) în 20 -100 ml apă; doza maximă / 24 h = 20 ml sol. 10 %.
- Poţiuni magistrale cu HCl şi pepsină;
- Clorhidrat de acid glutamic (500 mg eliberează lent HCl corespunzător cu 1 ml sol. 10 %).

Fepid.:
CI: - ulcer gastric; copii sub 3 ani.

PEPSINA

Propr. fiz.-chim.:pulbere galbenă, solubilă în apă.
Farmaceutic: pepsină 1 / 100, ce digeră ovalbumină în cantitate de 100 ori mai mare.
In organism: enzima proteolitică din sucul gastric (pepsina-1 este cea mai agresivă formă).
Fdin.:
- Scindează proteinele în polipeptide cu lanţ scurt (peptone);

activitate maximă la pH = 2 -4; inactivă la concentraţii de HCl peste 0,5 % sau la pH>7.
Fter.: *medicaţie de substituţie* în hipopepsie şi achilie gastrică.
Fgraf.:
Doza medie / odată = 200 - 500 mg.
Interacţiuni: pepsina este inactivată de antiacide (pH > 5), alcool conc. (peste 20%), enzime pancreatice, tanin, preparate cu fier.

1.2. SUBSTITUENŢI AI SECREŢIEI PANCREATICE

1.2.1. Baze fiziopatologice

Sucul pancreatic
- produs de pancreasul exocrin;
- 1 l / 24 h;
- enzime proteolitice (tripsina, chimotripsina, carboxipeptidaza, elastaza, colagenaza);
- enzime glicolitice (amilaza);
- enzime lipolitice (fosfolipaza, trigliceridesteraza, colesterolesteraza);
- nucleaze (dezoxi- şi ribonucleaza).

Reglarea secreţiei:
- nervoasă: parasimpatică (vagală);
- hormonală (gastrină, secretină, pancreozimină).

Patologie:
- hiposecreţia pancreatică exocrină, cu tulburări de: digestie, absorbţie şi fermentaţie sau putrefacţie la nivel intestinal (în pancreatite cronice);
- hipersecreţia pancreatică exocrină, cu tulburări ce pot să evolueze până la necroză pancreatică (în pancreatita acută).

1.2.2. Baze farmacologice

Farmacoterapie:
- Indicaţii: insuficienţă pancreatică exocrină, enterocolite, meteorism (cu tulburări dispeptice);
- Utilizare: asociaţi între ei şi cu alte substanţe utile în digestie (bilă, hemicelulaze, bromelină, ficină).

Farmacotoxicologie:
RA: constipaţie (se reduc dozele).

Farmacografie:
Enzimele pancreatice asociate frecvent: tripsină, lipază, amilază;
Alte enzime proteolitice vegetale, utilizate:
- hemicelulază;
- bromelina (enzimă proteolitică din ananas), activă între limite largi de pH;
- ficina (enzimă din sucul de ficus), activă între limite largi de pH.

Produsele farmaceutice conţin diferite asocieri de enzime pancreatice şi alte enzime proteolitice vegetale.

Pancreatina este un preparat enzimatic purificat, obţinut din pancreas proaspăt de porcine sau ovine (enzimele sunt dozate în unităţi F.I.P.);

Timpul optim de administrare: 1-1 1/2 h după mese.

1.3. COLERETICE ŞI COLECISTOCHINETICE

1.3.1. Baze fiziopatologice şi farmacodinamice

1.3.1.1. Baze fiziopatologice

1.3.1.1.1. Aparatul biliar

Este constituit din:
- vezicula biliară (rol de depozitare şi concentrare a bilei);
- canalul hepatic (colectează bila secretată în ficat);
- canalul cistic (direcţionează bila spre vezica biliară);
- canalul coledoc (transportă bila spre duoden);
- sfincterul Oddi (închide canalul coledoc, în perioadele interdigestive).

Bila
Rol: emulsionarea grăsimilor alimentare, în intestin.
Este secretată de ficat (hepatocite) continuu:
- 500 - 1200 ml /24 h;
- în timpul mesei, secreţie de 3 ori mai mare decât între mese;

În perioadele interdigestive:
- sfincterul Oddi fiind închis, bila se depozitează în vezicula biliară (capacitate aprox. 60 ml);
- în vezicula biliară, se reabsoarbe apa şi bila se concentrrază de 5 -10 ori; se îmbogăţeşte cu o secreţie de mucopolizaharide;
- cantităţi mici ajung în duoden.

În perioadele digestive:
- sfincterul Oddi se relaxează, iar vezica biliară se contractă (intervin reflexe vegetative digestive condiţionate şi necondiţionate);
- bila se elimină în duoden.

Compoziţia bilei:
- apă 97%;
- săruri biliare 1%; pigmenţi biliari 0,5%;
- colesterol, acizi graşi, lecitine.

Sărurile şi acizii biliari au proprietăţi tensioactive şi menţin în soluţie colesterolul din bilă.
Sărurile biliare (cca 90%) intră în circuitul entero - hepatic.

1.3.1.1.2. Patologie biliară

- dischinezii biliare (dereglări ale funcţiei motorii a aparatului biliar, cu tulburări de evacuare a bilei), posibile în două sensuri:
  - hipotone (hipochinezii), cu stază biliară şi favorizarea litiazei biliare;
  - hipertone (hiperchinezii), cu colici biliare şi durere în hipocondrul drept;
- litiază biliară;
- inflamaţii: colecistită (vezică biliară), angiocolită (căi biliare intrahepatice), colangită (căi biliare extrahepatice), angiocolecistită (vezică şi căi);
- tumori.

1.3.1.2. Baze farmacodinamice

Clasificarea medicaţiei, funcţie de predominanţa efectului asupra secreţiei sau motilităţii:
- *coleretice* (stimulează secreţia biliară hepatică);
- *colecistochinetice* numite şi colagoge (stimulează contracţia veziculei biliare şi relaxează sfincterul Oddi, cu eliminarea bilei în duoden).

Unele substanţe au ambele acţiuni.

1.3.2. Coleretice

Clasificare:
a) Funcţie de origine:
- de origine animală: săruri şi acizi biliari;
- de origine vegetală: Cynara scolymus, Chelidonium, Berberis; uleiuri volatile cu terpene (mentol, pinen, camfen, cineol, borneol);
- de origine anorganică: sulfat de sodiu, fosfat de sodiu, bicarbonat de sodiu;
- de origine organică de sinteză: salicilat de sodiu, propilbenzen (= fenilpropanol, carbicol), florantirona, fenobarbital.

b) Funcţie de efectul asupra compoziţiei bilei:
- *coleretice propriu-zise*, ce măresc volumul bilei fără a-i modifica compoziţia şi concentraţia;
- *hidrocoleretice*, ce cresc volumul bilei concomitent cu diluarea ei.

Mecanism:
Mecanismul este *osmotic* şi se datorează secreţiei colereticelor în canaliculii biliari, urmată de antrenarea apei spre canaliculi.

Farmacoterapie:
Indicaţiile colereticelor:
a) - în patologia hepatică: insuficienţa secreţiei biliare, ictere colestatice;
b) - în patologia biliară: litiaza biliară nedureroasă, infecţii biliare, colecistite cronice, dischinezii biliare;
c) - tulburări dispeptice de diferite origini (hepatică, digestivă, obezitate, etc).

Farmacoepidemiologie:
Atenție! CI: afecțiuni hepato-biliare acute (litiază biliară dureroasă, colecistite acute, hepatită acută), icter obstructiv, insuficiență hepatică gravă, ciroză decompensată.

SĂRURI ŞI ACIZI BILIARI

Clasificarea acizilor biliari:
- primari (biosintetizați în ficat, prin oxidarea colesterolului): colic (trihidroxicolanic), chenodesoxicolic (dihidroxicolanic), ursodeoxicolic (epimer al acidului chenodesoxicolic);
- secundari (formați în intestin, din acizii primari): dezoxicolic, litocolic;
- de semisinteză: acid dehidrocolic (forma oxidată a acidului colic).

Conjugarea acizilor biliari (cu glicocol, taurină) conduce la acizii: glicocolic, taurocolic, glicochenodesoxicolic etc.

Săruri biliare:
Acizii şi conjugații lor formează săruri de sodiu.

Fcin.:
- absorbție per os, la nivel intestinal;
- circuit enterohepatic.

Fdin.:
- *efect hidrocoleretic şi colecistochinetic;*
- scad tensiunea superficială şi ca urmare emulsionează grăsimile, solubilizează acizii graşi şi colesterolul, facilitând astfel digestia;
- cresc absorbția grăsimilor şi vitaminelor liposolubile (formează micele cu suprafața hidrofilă şi partea centrală lipofilă, în care se acumulează lipide, colesterol, vitamine liposolubile; aceste micele sunt absorbite de epiteliul intestinal, prin pinocitoză)
- activează lipaza pancreatică;
- contribuie la menținerea tranzitului intestinal normal şi au eficacitate în constipația datorată lipsei de bilă.

Ftox.şi Fepid.:
Efecte secundare:
- colici, diaree, iritații gastrice (scad rezistența barierei formată de mucusul protector), fecale păstoase ;
- hTA, bradicardie, inhibiție SNC (i.v.).

CI: curele prelungite, colon iritabil, ulcer gastroduodenal.

Fter.şi Fgrafie:
Indicații generale: dischinezii biliare hipotone, colecistite cronice, constipație prin hipocolie, tulburări dispeptice (digestie dificilă, flatulență), migrene de origine digestivă.

- Acid dehidrocolic ca drenor biliar, de elecție după intervenții chirurgicale pe aparatul biliar; i.v.(sarea sodică) pentru timpul de circulație braț – limbă;
- Acid chenodesoxicolic pentru *dizolvarea calculilor biliari mici de colesterol (< 5 mm)*; durata tratamentului: 3 -12 luni; (mecanism: inhibarea enzimei hidroximetilglutaril - CoA reductaza, ce catalizează o reacție în sinteza colesterolului);
- Acid ursodeoxicolic în *dizolvarea calculilor biliari colesterolici (< 15mm);* durata tratamentului: 1 - 2 ani; (mecanism complex, în principal: reducerea reabsorbției colesterolului din intestin); foarte bine suportat (RA mai reduse);
- Săruri biliare (bilă bovină uscată).

Posologie p.o.:
Momentul optim de administrare: *imediat după masă.*

- Acid dehidrocolic
  Adulți, 250-750 mg într-o priză seara sau de 2-3 ori/zi, după mese, timp de 2 săptămâni; în colecistografie 500-750 mg la 4 ore, timp de 12 ore, înainte şi după examinare; copii (peste 7 ani), 125-250 mg de 1-2 ori/zi.
- Acid chenodesoxicolic 10-15 mg/kg/zi într-o priză seara sau de 2-3 ori/zi, după mese, timp de 2 săptămâni; pentru dizolvarea calculilor biliari timp de 3-24 luni;
- Acid ursodeoxicolic (epimer al acidului chenodesoxicolic), posologie similară; 10 mg/kg/zi, seara la culcare; în tratamentul gastritei de reflux biliar, timp de 2 săptămâni; pentru dizolvarea calculilor biliari, timp de 6-24 luni;
- Săruri biliare (bilă bovină uscată)

Adult, 100-200 mg de 2-3 ori/zi imediat după mese, 2-3 săptămâni; copii, 100 mg de 2-3 ori/zi.

1.3.3. Colecistochinetice

Clasificare:
- coleretice - colecistochinetice: săruri şi acizi biliari, carbicol, Cynara scolimus, uleiuri volatile cu terpene;
- colecistochinetice: sulfat de magneziu, ulei de măsline, ulei de floarea soarelui, gălbenuş de ou.

Mecanism de acțiune complex:
- stimulator direct asupra mușchiului neted vezicular;
- pe cale nervoasă vegetativă;
- prin *stimularea secreției de colecistochinină* (colecistochinina stimulează contracția vezicului biliare şi relaxarea sfincterului Oddi).

Farmacoterapie şi Farmacografie:
Indicații:
- dischinezii biliare hipotone, atonie veziculară;
- litiază biliară în afara perioadelor de colici.

Momentul optim de administrare: *dimineața, cu 30 minute înainte de micul dejun.*

Farmacoepidemiologie:
CI: colici biliare, gastroenterită acută.

2. ANTIULCEROASE

2.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE ŞI FARMACOLOGICE

2.1.1. Baze fiziopatologice şi etiopatogenice

2.1.1.1. Ulcerul gastroduodenal

2.1.1.1.1. Definiție. Elemente definitorii

Boala ulceroasă (ulcerul gastric sau/şi duodenal) reprezintă o afecțiune cronică, ce evoluează cu episoade de activitate simptomatice sau asimptomatice, care alternează cu perioade de remisiune cu tendință spontană spre vindecare. Episoadele de activitate se manifestă prin ulcerul activ (ulcerație), ce reprezintă din punct de vedere histopatologic, o pierdere de substanță cu o întrerupere circumscrisă a continuității peretelui stomacal sau/şi

duodenal cu diametrul peste 5mm, începând de la nivelul mucoasei şi musculare mucoasei şi putând penetra până la seroasă, în funcţie de gravitatea evoluţiei .

Ulcerul depăşeşte musculara mucoasei, putând să se extindă în submucoasă, musculară şi adventice. Eroziunea se diferenţiază de ulceraţie, fiind o leziune superficială, ce cuprinde exclusiv mucoasa.

Boala ulceroasă este cunoscută şi sub numele de *ulcer peptic*, datorită faptului că ulceraţia este produsă de digestia clorhidropeptică (acid clorhidric şi pepsină) a mucoasei. Denumirea este depăşită actualmente, când agresiunea clorhidropeptică nu mai este considerată factor etiopatogenic unic şi boala ulceroasă este discutată complex, fiziopatogenic şi etiopatogenic.

Factori favorizanţi:

- alimentaţia neraţională, alcool;
- fumat, cafea, stres;

Simptomatologia ulcerului activ:

- durere (foame dureroasă), în epigastru sau/şi în hipocondrul drept ;
- tranzit accelerat (golirea stomacului de 2 ori mai repede ca la normali, în ulcerul duodenal);
- hemoragii gastrice sau duodenale, cu hematemeză sau melenă.

Caracteristicile durerii ulceroase sunt: ritmicitatea, episodicitatea, şi periodicitatea.

- *Ritmicitatea* constă în variaţia intensităţii durerii raportat la mese (ingestia de alimente) şi la bioritmul circadian (zi-noapte).

Raportat la mese: în general (în cca 50% din cazuri), durerea dispare după ingestia de alimente, un număr de ore (1-3h), diferit în funcţie de localizarea ulcerului (½ -1½ în UG şi 1 ½ -3h în UD).

Raportat la bioritmul circadian: durerea nocturnă care trezeşte bolnavul din somn apare între orele 1-5 dimineaţa şi caracterizează ulcerul duodenal (apare la 2/3 din cazurile de UD şi numai la 1/3 din cazurile de UG).

- *Episodicitatea* constă în repetarea durerii zilnic, mai multe zile succesive, pe parcursul unui episod de activitate.

Durerea persistă fără tratament, între 2 săptămâni (în cca 40% din cazuri) şi 6 săptămâni (în cca 60% din cazuri). Durera dispare rapid sub tratament cu hiposecretoare gastrice (în 2-6 zile). Cicatrizarea nişei ulceroase se realizează după un tratament de durată (4-8 săptămâni).

- *Periodicitatea* constă în alternarea periodică a episoadelor de activitate simptomatice, cu perioadele de remisiune asimptomatice, pe parcursul unui an.

Periodicitatea recidivelor (recăderilor) este de 4-5 recidive pe an.

Frecvenţa recidivelor are variabilitate sezonieră, fiind crescută primăvara şi toamna în UD şi vara-iarna în UG.

Complicaţiile bolii ulceroase

Sunt:

- hemoragia digestivă superioară sub formă de melenă (sânge digerat în fecale) sau/şi hematemeză (sânge eliminat pe gură);
- perforaţia (creează comunicare între cavitate stomacală şi cavitatea peritoneală) însoţită de durere violentă;
- penetraţia în organele vecine;
- malignizarea ulcerului gastric.

2.1.1.1.2. Epidemiologie

Prevalenţa clinică în populaţie (numărul total de cazuri, vechi şi noi): este 5 -10 % din populaţia adultă.

Incidenţa pe sexe este mai mare la bărbaţi (1,3 : 1).

Raporul frecvenţei ulcerelor duodenale (UD) pe ulcere gastrice (UG) este: UD/UG = 5 : 1. Raportul pe sexe, fiind: B/F = 2,2 UD şi 1,5 UG.

Vârstele cu predilecţie şi frecvenţa cea mai ridicată a ulcerelor: 30 -50 ani pentru UD şi 45 - 65 ani pentru UG.

Localizarea UD: bulbul duodenal sau canalul piloric (95% cazuri); localizarea UG: antrum (60% cazuri).

Frecvenţa crescută: fumători şi trataţi cronici cu AINS.

La tineri şi copii sunt semnalate, cu frecvenţă redusă, două forme: ulcerul acut al copiilor, de etiologie infecţioasă acută (virală sau cu Helicobacter pylorii) şi ulcerul duodenal cu caracter familial net.

2.1.1.1.3. Fiziopatologie

În fiziopatogenia ulcerului gastric şi duodenal este incriminat dezechilibrul între:

- factorii agresivi ulcerogeni (acid clorhidric, pepsină, acizi biliari) şi
- factorii de protecţie: mucus, bicarbonat; troficitatea şi capacitatea de regenerare a mucoasei favorizată de circulaţia sanguină şi diminuată în ischemie; PGE_2 (citoprotectoare); FCE (factorul de creştere epidermic) şi TGF-α (factorul de creştere transformant alfa).

În ulcerul duodenal (UD) cresc factorii agresivi.

În ulcerul gastric (UG) scad factorii de protecţie.

- *pH-ul ulcerogenetic* al sucului gastric este considerat sub 4,5. Debitul acid bazal (DAB) în UD este mai mare de cca. 2,5 ori (peste 6,5mEq/h), faţă de normal (2,5mEq/h). Debitul acid maxim (DAM) în UD este crescut până la dublu (35-45mEq/h), faţă de normal (20-25mEq/h).

La pH = 5, este inhibată activitatea proteolitică a pepsinei şi în consecinţă activitatea ei agresivă ulcerogenă. Acidul clorhidric creează pH-ul acid al secreţiei gastrice, pH ce permite activitatea enzimei (pH-ul optim = 2-3,3).

- *Pepsina* are 7 forme cunoscute, dintre care pepsina 1 este forma cu cea mai puternică activitate proteolitică, mucolitică şi ulcerogenă. Pepsina 1 este crescută în ulcerul gastroduodenal (la 20%, faţă de 4% la normali). Hiperpepsinogenia I (peste 0,130mg/l) reprezintă un marker genetic cu transmitere autozomal dominantă, pentru boala ulceroasă.
- *Acizii biliari* reprezintă factori agresivi mai ales pentru mucoasa gastrică, intervenind prin mecanism tensioactiv cu efect detergent asupra lipidelor membranei apicale a celulelor mucoasei (acidul deoxicolic > acidul chenodeoxicolic > acidul colic). Este cunoscută „gastrita de reflux biliar-gastric".

2.1.1.1.4. Etiopatogenie

- Helicobacter pyloris (Campylobacter pyloris), bacterie gram-negativă, ce produce o protează mucolitică ce degradează proteolitic mucina, cu scăderea capacităţii ei protectoare şi care întreţine o stare inflamatorie;
- Medicamente ulcerigene (antiinflamatoare steroidiene şi nesteroidiene);
- Sindromul Zolinger-Ellison (gastrinom însoţit de hipersecreţie gastrică acidă, localizat duodenal sau pancreatic);
- Factori genetici.

➢ ***Infecţia cu Helicobacter pylorii***

Helicobacter pylorii (HP) este un bacil Gram(-) (spiralat şi multiflagelat), cu transmitere fecal-orală sau prin surse de apă infectată.

Adaptat foarte bine la mediu acid, HP poate coloniza mucoasa gastrică şi insulele de metaplazie gastrică din duoden şi esofag (fiind localizat între epiteliul mucoasei şi stratul de mucus).

Factorii patogeni ai HP sunt citotoxinele şi enzimele pe care le secretă şi anume:

- citotoxina vacuolizantă (ce formează vacuole în celulele mucoasei);
- proteaza (ce depolimerizează glicoproteinele mucusului protector, crescându-i permeabilitatea şi reducându-i rolul protector pentru mucoasă, faţă de agresiunea secreţiei clorhidropeptice şi care digeră membrana apicală a mucoasei);
- ureaza (enzimă ce metabolizează la amoniac, ureea eliminată în stomac prin mucoasa gastrică; amoniacul are rol inhibitor asupra metabolismului aerob al celulelor mucoasei gastrice şi creează un pH alcalin care întreţine o secreţie continuă de gastrină şi prin urmare de secreţie gastrică acidă).

Mecanismele ulcerogenetice ale bacilului HP sunt:

- mecanismul direct citotoxic asupra celulelor mucoasei gastrice şi duodenale (datorat citotoxinelor şi enzimelor secretate de HP), urmat de o reacţie inflamatorie;
- mecanismul indirect, de întreţinere a unei hipersecreţii gastrice acide continue (ca un efect rebound acid la pH-ul alcalin creat prin amoniacul produs de ureaza pe care o secretă HP).

HP provoacă şi întreţine o gastrită sau o duodenită inflamatorie, care reprezintă fondul propice pentru dezvoltarea ulcerului, sub agresiunea clorhidropeptică.

HP reprezintă un factor de risc pentru cancerul gastric.

Diagnosticul infecţiei cu HP se poate pune neinvaziv prin testul respirator (determinarea activităţii ureazei) cu o sensibilitate şi specificitate de 95-98%.

➢ ***Medicamentele ulcerigene***

Antiinflamatoarele steroidiene (AIS) şi nesteroidiene (AINS) intervin proulcerigen, prin inhibarea biosintezei de prostaglandine citoprotectoare. Dintre AINS, acidul acetilsalicilic are potenţialul ulcerigen cel mai ridicat.

Antiinflamatoarele sunt incriminate statistic mai mult în UG, probabil datorită următoarelor corelaţii: UG apare în deosebi pe fondul scăderii factorilor de apărare (PGE_2, etc); UG apare cu predilecţie la vârstele mai înaintate, la care în general se instalează patologia pentru care este indicată medicaţia antiinflamatoare.

AINS moderne, inhibitoare selective ale COX-2, nu inhibă biosinteza de PGE_2 şi în cosecinţă nu au efect proulcerigen.

➢ ***Factori genetici***

Factorii genetici predispozanţi cresc riscul de dezvoltare a bolii ulceroase.

Markeri genetici:

- pepsinogenul-I seric (nivelul crescut), în UD;
- grupul sanguin O şi nonsecretorii (subiecţi ce nu secretă antingenul de grup sanguin în sucul gastric şi în salivă) în UD;
- grupele imunologice $HLA\text{-}B_5$ şi $HLA\text{-}B_{12}$.

2.1.1.2. Factori diferenţiali în UG şi UD

UD este asociat cu hipersecreţie gastrică acidă.

UG este asociat cu normo- sau chiar hiposecreţie gastrică acidă, dar pe fondul unui deficit în factori de apărare.

TABELUL VII.1

Factorii diferenţiali în UG şi UD (după Oproiu Al., 2000, modificat)

Nr. crt	*FACTORI*	*UG*	*UD*
1.	**FIZIOPATOLOGICI AGRESIVI**		
	Secreţia gastrică acidă	±	+++
	Mecanismele secreţiei acide:		
	- tonus vagal ↑	±	+++
	- gastrinemie	+	++
	- nr. celule parietale ↑	-	+++
	- sensibilitatea celulelor parietale la gastrină ↑	-	+++
	- absenţa inhibiţiei postprandiale (a secreţiei de gastrină)	+	+++
	Acizii biliari (reflux gastric)	+++	-
	Motilitatea gastrică ↑	-	+++
2.	**FIZIOPATOLOGICI DE APĂRARE**		
	Bariera mucobicarbonică ↓	+++	++
	PGE_2 ↓	+++	+
	Flux sanguin	++	±
	Inflamaţie	gastrită	duodenită
3.	**ETIOPATOGENICI**		
	Helicobacter pylorii	60%	> 90%
	AINS, AAS (consum, cronic)	+++	+
	Factori genetici		
	- pepsinogen seric ↑	-	+++
	- grupul sanguin 0	-	+++
	- starea de nesecretor de Ag de grup sanguin	-	+++

Legenda: importanţa factorului, minoră +, moderată ++, mare +++.

2.1.1.3. Forme de ulcere gastroduodenale

a) **Formele clinico-terapeutice** ale ulcerului gastroduodenal sunt clasificate în funcţie de prezenţa sau absenţa infecţiei cu Helicobacter pylorii (HP), precum şi a etiopatogeniei AINS, astfel că, fiecare formă clinică necesită o anumită conduită terapeutică:

Ulcere gastrice (UG):

- HP pozitiv (cca 70% din cazuri);
- HP pozitiv, AINS pozitiv;
- HP negativ, AINS negativ.

Ulcere duodenale (UD):

- HP pozitiv (peste 90% din cazuri);
- HP pozitiv, AINS pozitiv;
- AINS pozitiv;
- HP negativ (hipersecreţie acidă ↑);
- Asociat cu alte afecţiuni.

b) Având în vedere **criteriul localizării** nişei ulceroase:

- în cazul UG predomină UG tip I, cu localizare pe mica curbură, la nivelul unghiului gastric (frecvenţă 50%);
- în cazul UD predomină UD localizat pe peretele anterior (frecvenţă 52%).

2.1.2. Baze farmacologice

2.1.2.1. Definiţie

Medicamentele antiulceroase favorizează vindecarea ulcerului activ şi previn recăderile.

2.1.2.2. Clasificare

Funcţie de factorii ce intervin în fiziopatogenia şi etiopatogenia ulcerului peptic:
- antiulceroase ce reduc factorii agresivi (aciditatea);
- antiulceroase ce cresc factorii protectori sau îi substituie;
- medicaţie etiopatogenică şi adjuvanţi.

A. ANTIULCEROASE CE REDUC FACTORII AGRESIVI
- Antiacide;
- Inhibitoare ale secreţiei gastrice;

B. ANTIULCEROASE CE CRESC FACTORII PROTECTORI
- Protectoare ale mucoasei şi stimulatoare ale regenerării (carbenoxolon, sucralfat, subcitrat de bismut coloidal, hidrolizat de colagen, spirulină);

C. ANTIULCEROASE CU MECANISM MIXT
- Analogi ai PGE_2 (misoprostol, enprostil);

D. MEDICAŢIE ETIOPATOGENICĂ
- Chimioterapia anti-Helicobacter pylorii;

E. ADJUVANŢI
- Anestezice locale (anestezina, lidocaina);
- Antispastice (atropina, butilscopolamina, propantelina);
- Tranchilizante (diazepam, hidroxizină);
- Antidepresive triciclice sedative (amitriptilină, doxepină).

2.1.2.3. Farmacoterapie

Ulcerul gastroduodenal se cicatrizează şi fără tratament, după circa 6 săptămâni (cca 60-80 % ulcere gastrice şi 40 - 70 % ulcere duodenale).

Recăderile sunt frecvente, la interval de luni sau ani.

- Farmacoterapia ulcerului gastroduodenal urmăreşte:
  - înlăturarea durerii;
  - grăbirea cicatrizării;
  - creşterea procentului de vindecări;
  - prevenirea complicaţiilor;
  - profilaxia recurenţelor (recăderilor);
  - scăderea nr. de cazuri cu indicaţie de tratament chirurgical.
- Profilaxia ulcerului indus de AINS se face asociind la tratamentul cu AINS, tratament continu cu anti-H_2.
- *Antiulceroasele moderne de elecţie sunt:*
  - antihistaminice H_2;
  - inhibitoare ale pompei de protoni;
  - pirenzepin;
  - sucralfat;
  - subcitrat de bismut.
- Farmacoterapia ulcerului Helicobacter pylorii pozitiv este o terapie triplă sau quadruplă cuprinzând antiulceroase şi antimicrobiene (punctul 2.6.)

2.2. ANTIACIDE

2.2.1. Baze farmacologice

2.2.1.1. Definiţie

Antiacidele sunt medicamente ce reduc cantitatea de acid clorhidric (HCl) din cavitatea stomacului.

Mecanismele:
- mecanism chimic: reacţie de neutralizare prin dublu schimb;
- mecanism fizic: adsorbţie şi film protector.

2.2.1.2. Baze farmacocinetice şi farmacodinamice

- **Clasificarea, profilul farmacocinetic şi profilul farmacodinamic,** *funcţie de solubilitatea în H_2O şi HCl:*
  - alcalinizante;
  - neutralizante;
  - adsorbante.

a) **Alcalinizante (carbonat acid de sodiu, fosfat disodic, citrat de sodiu)**

Sunt solubile în H_2O şi HCl.

În exces (doze peste echivalentul de neutralizare a HCl gastric):
- alcalinizarea conţinutului gastric, cu scăderea vâscozităţii mucusului protector;
- stimulare secundară a secreţiei acide (efect rebound);
- absorbţie intestinală, cu modificarea rezervei alcaline (alcaloză) şi favorizarea litiazei renale.

b) **Neutralizante (carbonat de calciu; oxid, carbonat bazic şi trisilicat de magneziu; hidroxid şi fosfat de aluminiu)**

Sunt insolubile în H_2O şi solubile în HCl.

În exces:
- ridică pH-ul gastric la maxim neutru (excepţie MgO ----> pH = 9);
- nu se absorb şi nu modifică rezerva alcalină;
- au alte efecte secundare, diferite, funcţie de cation şi anion.

c) **Adsorbante (carbonat bazic de bismut, nitrat bazic de bismut; silicat de magneziu şi aluminiu; bentonite; acid alginic; almasilat; hidrotalcit)**

Insolubile în H_2O şi HCl.

Au efect antiacid redus, acţionând prin:
- adsorbţie de HCl;
- film protector format la suprafaţa mucoasei gastrice ("pansamente gastrice").

În exces:
- nu se absorb;
- pot produce diverse efecte secundare.

- **Clasificarea,** *funcţie de coeficientul de absorbţie din tubul digestiv:*
  - sistemice;
  - nesistemice.

a) **Sistemice (alcalinizantele)**

Se absorb şi pot produc alcaloză.

b) **Nesistemice (neutralizantele derivate de aluminiu şi adsorbantele)**

Nu se absorb şi nu produc alcaloză.

c) **Semisistemice** (se absorb parţial)*: carbonatul de calciu şi sărurile de magneziu.*

TABELUL nr. VII.2

Eficacitatea antiacidelor uzuale (după Oprpiu Al., 2000; modificat)

Nr. ctr	Antiacid (1 g)	Capacitatea neutralizantă (mEq H^+)		pH-ul gastric atins	Acţiune antiacidă	
		În ¼ h	1 h		Viteza	Durata
1	Bicarbonat de sodiu	12	24	7-8	rapidă	scurtă
2	Carbonat de calciu	13	26	7,5	lentă	scurtă
3	Hidroxid de magneziu	20	40	9	lentă	lungă
4	Hidroxid de aluminiu	3-7	6-14	4-4,5	foarte lentă	lungă
5	Trisilicat de magneziu	150	-	8-8,5	foarte lentă	foarte lungă

2.2.1.3. Baze farmacotoxicologice

Efectul rebound acid (creşterea secreţiei acide, ca urmare a administrării de antiacide) are următoarele mecanisme:
- prin neutralizare sau alcalinizare, înlăturarea acidităţii gastrice ce funcţionează ca mecanism fiziologic autofrenator al secreţiei acide;
- datorită creşterii pH-ului gastric, stimularea secreţiei de gastrină antrală, ce declanşază mecanismele secretorii gastrice; gastrina creşte şi motilitatea stomacului;
- Ca^{2+} în exces (în cazul carbonatului de calciu) stimulează secreţia acidă în celulele parietale fundice.

Efect secundar, comun antiacidelor:
- scăderea activităţii proteolitice a pepsinei gastrice (la pH > 5) şi inactivarea enzimei (la pH = 7 - 8) este un efect nedorit în perioadele digestive şi benefic în perioadele interdigestive.

Efecte secundare diferite, funcţie de grupă:
- Alcalinizantele ---> alcaloză, litiază urinară;
- Neutralizantele şi adsorbantele ---> constipaţie (excepţie sărurile de magneziu);
- Sărurile de magneziu ---> efect laxativ.

Alte efecte secundare sunt funcţie de substanţă.

2.2.1.4. Farmacoterapie şi farmacografie

Antiacide de elecţie: oxid de magneziu, hidroxid de aluminiu.
Antiacide de alternativă: restul antiacidelor.
De evitat:
- alcalinizante neasociate;
- carbonatul de calciu în exces (efect rebound acid puternic, prin aportul de Ca^{2+}).

Indicaţii:
- gastrită hiperacidă, ulcer gastric şi duodenal, esofagită de reflux la începutul tratamentului, până ce se instalează efectul inhibitoarelor secreţiei gastrice acide;
- asociere cu medicamentele cu capacitate ulcerigenă, aşa cum sunt antiinflamatoarele steroidiene şi nesteroidiene (ce blochează sinteza de PGE2 stimulatoare a secreţiei de mucus protector), pentru creşterea tolerabilităţii gastrice.

Forme farmaceutice magistrale sau industriale: pulberi, suspensii, geluri, comprimate.
Asocierile de antiacide sunt recomandate, din următoarele considerente farmacologice:
- potenţarea capacităţii tampon, la doze mici (ce nu produc efecte secundare);
- antagonizarea reciprocă a unor efecte secundare; de ex.: asocierea derivaţilor de magneziu cu derivaţii de aluminiu, calciu sau bismut, pentru a le contracara efectul constipant.

Asocierile de antiacide cu medicamente din alte grupe farmacodinamice poate fi benefică:
- cu acid alginic, pentru acţiune adsorbantă şi protectoare a mucoasei, foarte eficace în esofagita de reflux gastroesofagian;
- cu anticolinergice (atropină şi anticolinergice de sinteză), pentru acţiune hiposecretoare acidă şi antispastică (atenţie! întârzie golirea stomacului);
- cu anestezice locale (ca anestezina), pentru calmarea durerilor.

Factorii ce condiţionează eficacitatea terapeutică a antiacidelor:
- capacitatea neutralizantă;
- capacitatea secretorie gastrică;
- viteza de golire a stomacului.

Astfel:
- pe nemâncate, antiacidele rămân în stomac 10 - 20 minute;
- pe mâncate, antiacidele rămân în stomac cca 2 - 3 ore.

Farmacografie:
În ulcerul duodenal:
- antiacide în doze echivalente cu 100 - 120 mEq HCl, la o oră şi 3 ore după mese, precum şi înainte de culcare (cca 960 $mEqH^+$/zi);
- durata tratamentului, în medie 1 1/2 - 2 luni.

În ulcerul gastric:
- antiacide în doze pe jumătate, la aceiaşi timpi;
- durata tratamentului, în medie 1 - 1 1/2 luni.

2.2.1.5. Farmacoepidemiologie

CI:
- hemoragii şi perforaţii gastrice;
- abdomen acut.

2.2.1.6. Interacţiuni

Antiacidele pot produce interacţiuni cu numeroase medicamente, prin mecanisme farmacocinetice:
- modificarea absorbţiei digestive sau eliminării renale, ca o consecinţă a modificării pH-ului local, sistemic şi urinar;
- modificarea absorbţiei, prin formarea de chelaţi neabsorbabili.

Exemple:
- Diminuă absorbţia pentru: digoxin, acid acetilsalicilic, cimetidină, prednison, propranolol, benzodiazepine, fenotiazine, anticoagulante, chinolone, captopril, tetracicline (complexe insolubile cu Ca^{2+}, Al^{3+}), fier (Fe^{3+} este redus la Fe^{2+} absorbabil, în prezenţă de HCl), floruri (săruri de Al^{3+} neabsorbabile);
- Cresc absorbţia pentru: teofilină (atenţie! teofilina are un indice terapeutic mic), acid valproic, levodopa, sulfonamide, dicumarol etc.;
- Alcalinizantele cresc eliminarea renală a medicamentelor acide (ex. barbiturice, salicilaţi), prin alcalinizarea urinei şi favorizarea disocierii şi o scad pe cea a medicamentelor bazice (alcaloizi, etc)

Atenţie! Alcoolul, cafeaua şi tutunul scad efectul antiacidelor.

Regula generală: antiacidele se administrează la intervale de 1-2 ore, faţă de alte medicamente.

2.2.1.7. Influenţarea testelor de laborator

În sânge: cresc pH-ul (alcalinizantele);
În ser:
- cresc Ca^{2+}, Mg^{2+} (carbonatul de calciu, sărurile de magneziu);
- scad fosfatul (hidroxidul de Al^{3+});
- scad fierul (fosfatul de aluminiu);
- scad creatinina ("sidromul alcalin").

2.2.2. Alcalinizante

CARBONAT ACID DE SODIU

Propr. fiz.-chim.:
- solubil în apă şi acizi (cu degajare de bioxid de carbon);
- sol. 1,39 % este izoosmotică cu serul sanguin;
- sol. 5 % are pH = 8,5 (este incompatibilă cu sărurile de baze organice);
- 1 g carbonat acid de sodiu conţine 11,9 mEq sodiu (este *CI: în dieta desodată, HTA*).

Fcin.:
- În sucul gastric: $NaHCO_3 + HCl = NaCl + H_2CO_3 = NaCl + H_2O + CO_2$;
- În exces: alcalinizează conţinutul gastric; se absoarbe şi poate produce *alcaloză* şi alcalinizarea urinii; consecinţe asupra absorbţiei, difuziunii şi eliminării urinare a unor medicamente acide şi bazice.

Fdin.:
- acţiunea antiacidă are L = 15 min. şi durată scurtă;

Ftox.:
- în exces, alcalinizarea conţinutului gastric, cu scăderea vâscozităţii mucusului protector al mucoasei şi cu *efect rebound acid* (prin scăderea pH-ului acid care are efect fiziologic autofrenator al secreţiei acide);
- în cantităţi mari, *alcaloză;*
- timp îndelungat, în asociere cu aport crescut de calciu (lactate, carbonat de calciu) favorizează calculoza (litiaza) urinară.

Fter.:
a) - hiperaciditate gastrică;
b) - stări de acidoză (în absenţa insuficienţei renale);
c) - alcalinizarea urinei, în intoxicaţii cu acizi organici (barbiturice).

Fgraf.:
a) - Ca antiacid: per os, în asociere cu alte antiacide, la 1-2 ore după masă (doze de 5-10 ori mai mici decât dozele de 1-2 g necesare în administrare singulară);
b) - Pulberea alcalină (Bourget) este asocierea de carbonat acid de sodiu + fosfat de sodiu + sulfat de sodiu, în cantităţi respectiv de 6, 4, 2 g , pentru 1l sol. (pH = 8,2 - 9,8); se bea un pahar (150 - 200 g) x 1-2 / zi, cu 1/2 h înainte de masă, ca *slab coleretic*, pentru drenarea uşoară a căilor biliare;
c) - In acidoză: i.v., sol. 5 % (4,2 % = 0,5 mmoli/ml; 8,4 % = 1 mmoli/ml); iniţial 120 mmoli/zi, apoi 60 mmoli/zi;
- În intoxicaţii cu barbiturice, pentru producerea diurezei alcaline: i.v., sol. 1,26 %;
d) - Pentru duşuri vaginale: sol. 1-4 %;
- Pentru spălături oculare: sol. 3,5 %, caldă;
- Pentru spălarea lentilelor de contact: sol. 1-2 %;
e) - Pentru dizolvarea cerumului auricular: sol. 5 %.

Fepid.:
- *CI: insuficienţă renală; edeme;*
- *Precauţii*: predispoziţie la litiază renală; HTA, insuficienţă cardiacă congestivă.

Interacţiuni:
- Carbonatul acid de sodiu creşte efectul medicamnetelor bazice, prin alcalinizarea urinei şi favorizarea reabsorbţiei tubulare; ex.: amfetamină, petidină, efedrină, chinidină;
- Carbonatul acid de sodiu scade efectul medicamentelor acide, prin diminuarea reabsorbţiei tubulare; ex.: barbiturice, salicilaţi, fenilbutazonă, acid nalidixic, peniciline, sulfamide.

Incompatibilităţi în soluţie:
- cu săruri de alcaloizi şi baze organice (amine, fenotiazine, aminoglicozide);ex.: atropină sulfurică, efedrină sulfurică, morfină sulfurică, papaverină clorhidrică, noradrenalină bitartrat, lidocaină clorhidrică, procaină clorhidrică, clorpromazină clorhidrică, aminoglicozide sulfaţi (streptomicină sulfurică, kanamicină sulfurică);
- cu penicilina G potasică sau sodică;
- cu săruri de cationi bivalenţi şi trivalenţi; ex.: săruri de calciu (clorură, gluconat), sulfat de magneziu.

2.2.3. Neutralizante

CARBONAT DE CALCIU

Propr. fiz.-chim.: solubil în acizi (cu degajare de CO_2).

Fcin.:
- per os, cu acidul clorhidric din sucul gastric, reacţie de neutralizare prin dublu schimb:

$$CaCO_3 + 2HCl = CaCl_2 + H_2CO_3 = CaCl_2 + H_2O + CO_2;$$

- *din $CaCl_2$ solubilă, Ca^{2+} se absoarbe max. 20 %;* restul formează săruri insolubile (carbonaţi, fosfaţi), ce se elimină prin scaun;
- în exces, carbonatul de calciu mai poate reacţiona şi cu acizii din colonul ascendent, neutralizându-i; sărurile formate se elimină prin scaun.

Fdin.:
- acţiune antiacidă neutralizantă intensă;

Ftox.:
- În exces faţă de echivalentul de HCl gastric, nu se dizolvă, are efect *constipant* şi se elimină prin scaun;
- Doze mari (peste 2 g/odată şi 8 g/zi) antrenează *efect rebound acid*, prin următoarele mecanisme:
  - stimularea secreţiei de gastrină, consecinţa creşterii pH-ului;
  - efectul direct stimulator al Ca^{2+}, la nivelul celulelor parietale;
  - hipercalcemie în insuficienţa renală;
  - sindrom alcaline-lapte (la asocierea unui tratament îndelungat cu doze mari de carbonat de calciu, cu lapte, frişcă) cu hipercalcemie marcată, ce inhibă secreţia de parathormon, retenţie de fosfor şi precipitarea sărurilor de calciu în rinichi.

Fter.şi Fgraf.:
a) - ca antiacid, în doze mici (0,5-1 g/o dată), asociat cu alte antiacide;
b) - ca antidiareic, în doze mai mari (2-10g/zi), dar tratament scurt.

Interacţiuni:
Atenţie ! calciul formează chelaţi neabsorbabili cu tetraciclina şi nu se administrează asociat per os.

DERIVAŢI DE MAGNEZIU

Oxid de magneziu (sin. magnesia usta, magnesia calcinata), hidroxid, carbonat bazic şi trisilicat.

Sunt insolubili în apă şi solubili în acizi.

Fcin.:

- per os, reacţionează cu acidul clorhidric gastric, cu formare de $MgCl_2$

$$Mg(OH)_2 + 2HCl = MgCl_2 + 2H_2O;$$

- *5 - 10 % magneziu se absoarbe din $MgCl_2$ solubilă* şi se elimină renal; restul se elimină digestiv;
- oxidul de siliciu coloidal (format din trisilicatul de magneziu) se absoarbe în cantitate mică şi se elimină renal.

Fdin.:

Oxidul poate creşte pH-ul gastric până la 9;

Trisilicatul are

- acţiune lentă şi prelungită;
- mecanism neutralizant şi adsorbant.

Ftox.:

- În exces, efect secundar *laxativ* (2-5 g oxid sau carbonat) sau purgativ (doze mari);
- În insuficienţă renală şi hipermagnezemie prin retenţie de magneziu, oxidul de magneziu poate provoca tulburări cardiovasculare, neuromusculare (atonie musculară) şi sedare puternică.

Fter. şi Fgraf.:

- ca antiacide, în asociere cu alte antiacide;
- asocierea cu carbonat de calciu şi derivaţi de aluminiu este indicată, pentru antagonizarea efectului secundar constipant al acestora;

Posologia:

- oxidul şi hidroxidul, 0,15-0,50 g o dată (400-800 mg/zi);
- carbonatul, 0,25-1 g o dată;
- trisilicatul, 0,5-2 g o dată.

Interacţiuni: *derivaţii de magneziu scad biodisponibilitatea digoxinei şi tetraciclinei.*

DERIVAŢI DE ALUMINIU

Hidroxidul de aluminiu şi fosfatul de aluminiu

Sunt insolubili în apă şi solubili în acizi; Suspensiile apoase 4 % au pH-ul respectiv 10 şi 5,5 - 6,5.

Fcin.:

- Per os, reacţionează cu acidul clorhidric gastric, formând $AlCl_3$, din care Al^{3+} se absoarbe limitat, eliminându-se urinar: $Al(OH)_3 + 3HCl = AlCl_3 + 3H_2O$;
- Hidroxidul de aluminiu în exces formează săruri insolubile (fosfat, carbonat), ce se elimină digestiv.

Fdin.:

pH-ul gastric nu este crescut peste 3 -4.

Acţionează prin mai multe mecanisme:

- neutralizant;
- adsorbant;
- astringent şi decongestionant al mucoasei gastrice;
- inhibitor al pepsinei (Al^{3+});
- stimulant al secreţiei de PGE_2.

Ftox.:

Efecte secundare:

- *constipaţie;*
- *hipofosfatemie şi osteomalacie*, datorită împiedicării absorbţiei fosforului, prin legarea fosforului ca fosfat de aluminiu şi eliminarea prin fecale (la doze mari şi tratament îndelungat);
- fosfatul de aluminiu leagă fierul, eliminându-l prin fecale şi producând deficit de fier;
- hiperaluminemie în insuficienţă renală (cu ataxie, apraxie, demenţă).

Fter. şi Fgraf.:

Acţiunea antiacidă a fosfatului de aluminiu este mică şi nu este activ în ulcer duodenal;

Este indicat în:

- gastrită hiperacidă;
- sindrom diareic.

Posologie:

- hidroxidul 0,5-1g o dată;
- fosfatul 0,4-0,8g o dată.

Interacţiuni: *Atenţie! Derivaţii de aluminiu (în special hidroxidul de aluminiu):*

- *scad biodisponibilitatea multor medicamente (tetraciclină, digoxină, propranolol, preparate cu fier, etc);*
- *cresc biodisponibilitatea diazepamului* (mecanism neelucidat).

2.2.4. Adsorbante

SARURI DE BISMUT

Carbonatul bazic de bismut şi azotatul bazic de bismut sunt insolubili în apă şi în acizi.

Reacţionează cu hidrogenul sulfurat din intestin, formând *sulfura de bismut ce imprimă fecalelor culoarea neagră.*

Fcin.:

Bismutul are absorbţie digestivă redusă; nitratul redus la nitrit se absoarbe.

Fdin.:

Acţiune antiacidă prin mecanism:

- adsorbant;
- protector mecanic pentru mucoasă;
- astringent.

Ftox.:

Efecte secundare:

- Digestive: *constipaţie*, prin legarea H_2S (stimulantul fiziologic al peristaltismului);
- Sistemice, după absorbţie:
  - bismutul ---> *tulburări hepatice, renale; stomatite*;
  - nitritul (produs de la nitrat) ---> *methemoglobinemie, hTA.*

Fter. şi Fgraf.:

a) - ca antiacide, în asociere cu alte antiacide, 0,5-2g o dată;

b) - ca pansament gastric, 5 g x 2 / zi, în suspensie apoasă extemporanee, cu 30 min. înainte de masă.

DERIVAŢI DE ALUMINIU ŞI MAGNEZIU

Silicat hidratat de aluminiu şi magneziu (ALMASILAT)

Insolubil în apă, dar formează dispersii coloidale; dispersia coloidală 4 - 5 % are pH = 9 -10.

Ca antiacid are mecanism adsorbant (adsoarbe HCl, toxine, virusuri, microorganisme).

Fter. şi Fgraf.:
Indicat ca:
- antiacid, în doză de 1g o dată;
- antidiareic.

Interacţiuni: adsoarbe molecule active; ex.: alcaloizi.

Carbonat hidratat de aluminiu şi magneziu (HIDROTALCIT)
Insolubil în apă.
Ca antacid are mecanism adsorbant.
Fter. şi Fgraf.: indicat ca antiacid, în doze de 0,5-1 g o dată.

BENTONITE

Propr. fiz. chim.: Silicaţi de aluminiu hidrataţi, naturali (formaţi în special din montmorilonit), cu mici cantităţi de magneziu, fier, carbonat de calciu.
Insolubile în apă, dar formează dispersii coloidale (sol sau gel), funcţie de concentraţie, cu volume de 10 -12 ori mai mari decât volumul pulberii.
Suspensia 2 % are pH = 9,5 - 10,5.
Fter.: Indicaţii:
- ca antiacid (mecanism adsorbant şi protector al mucoasei);
- ca agent de suspensie.

ACID ALGINIC

Acid alginic şi alginatul de sodiu.
Acidul alginic este acid poliuronic, obţinut din alge Phaeophyceae, în special din Laminaria.
Propr. fiz. chim.:
Este insolubil în apă, solubil în hidroxizi alcalini.
Dispersia 3 % în apă are pH = 1,5 - 3,5.
Alginatul de sodiu este solubil în apă, formând soluţii coloidale.
Fdin.:
Acţiunea antiacidă are mecanism:
- adsorbant;
- protector al mucoasei gastroesofagiene.

Fter.:
Indicat ca antiacid şi antiregurgitant:
- *de elecţie în reflux gastroesofagian*;
- în asociere cu alte antiacide, în gastroduodenite.

2.3. INHIBITOARE ALE SECREŢIEI GASTRICE

2.3.1. Baze fiziopatologice şi farmacodinamice

Baze fiziopatologice (A se revedea punctul 1.1.1.)

Clasificare
În funcţie de inhibarea (blocarea) mecanismului fiziopatogenic implicat în secreţia gastrică acidă:
a) - Parasimpatolitice (diminuă influenţa parasimpatică vagală, prin blocarea receptorilor colinergici muscarinici M_1 şi M_3): atropina şi parasimpatoliticele de sinteză (butil-scopolamoniu, propantelină, otiloniu, pirenzepina, telenzepina);

b) - Antigastrinice (antagonizează acţiunea stimulatoare a gastrinei, prin blocarea receptorilor gastrinici): proglumid;
c) - Antihistaminice H_2 (antagonizează acţiunea stimulatoare a histaminei, prin blocarea receptorilor histaminergici H_2): cimetidina, ranitidina, nizatidina, roxatidina, famotidina;
d) - Inhibitoarele anhidrazei carbonice (diminuă formarea intracelulară de ion H^+, prin inhibiţia enzimei anhidraza carbonică, ce catalizează formarea acidului carbonic din apă şi bioxid de carbon): acetazolamida;
e) - Inhibitoarele pompei de protoni (diminuă transferul activ al ionului H^+, extracelular, în cavitatea gastrică, prin inhibiţia ATP-azei H^+/K^+): omeprazol, pantoprazol, rabeprazol, lansoprazol, esomeprazol;
f) - Analogi ai PGE_2 (efect citoprotector de inhibare a secreţiei de acid şi stimulare a secreţiei de mucus şi bicarbonat, prin activarea receptorilor specifici): misoprostol, enprostil;
g) - Analogi ai somatostatinei (inhibă secreţia peptidelor sistemului endocrin gastroenteropancreatic, inclusiv secreţia gastrinei): octreotid.

Tabelul VII. 3

Dozele uzuale zilnice şi potenţele relative (Po_r), în grupa inhibitoarelor secreţiei gastrice

Grupa farmacodinamică	*DCI*	*Doza/24h (mg)*	*Nr. Prize*	*Po_r/cimetidină*
Antihistaminice H_2	cimetidina	800	1	1
	ranitidina	300	1	~ 3
	nizatidina	300	1	~ 3
	roxatidina	150	1	~ 6
	famotidina	40	1	20
Parasimpatolitice	pirenzepin	100	2	8
Inhibitoarele pompei de protoni	omeprazol	20	1	40
	esomeprazol	40	1	20
	lansoprazol	30	1	~ 30
	pantoprazol	20-40	1	20-40
	rabeprazol	20	1	40
Analogi ai PGE_2	misoprostol	0,8	4	1000
	enprostil	0,07	2	~ 10000
Analogi ai somatostatinei	octreotid	0,1	2	8000
Antigastrinice	proglumid	1200	3	~ 0,7
Inhibitoarele anhidrazei carbonice	acetazolamida	1500	4-6	~ 0,5

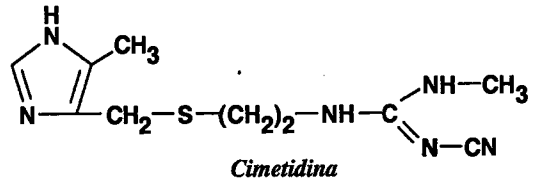
2.3.2. Antihistaminice H_2

Reprezentanţi: Cimetidina, ranitidina, nizatidina, roxatidina, famotidina.
Mecanismul acţiunii inhibitoare gastrice: antagonizarea competitivă a histaminei (care are funcţie excitosecretorie gastrică), la nivelul receptorilor H_2 situaţi pe membrana celulelor glandulare parietale, acţiune urmată de scăderea concentraţiei de AMPc intracelular.
Fdin.:
Acţiunea inhibitoare gastrică:
- Sunt inhibitoare potente ale secreţiei gastrice (volum, acid şi pepsină);
- Inhibă secreţia gastrică acidă bazală şi stimulată prin: histamină, pentagastrină, stimularea vagală şi parasimpatomimetice (carbacolină), insulină, alimente, cafeină.

Deosebiri între substanţele anti-H_2: potenţă (doză eficace), farmacocinetică, reacţii adverse.

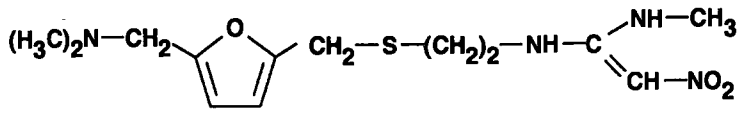
Fgraf.: *momentul optim de administrare este seara la culcare* (noaptea este crescut tonusul parasimpatic).

Derivaţi de imidazol



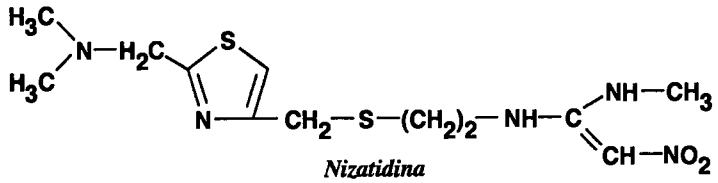
Cimetidina

Derivaţi de furan

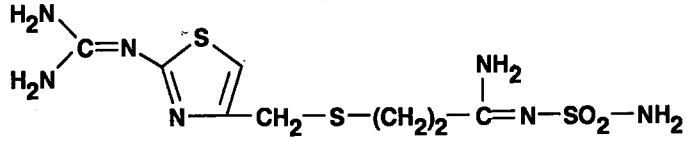


Ranitidina

Derivaţi de tiazol

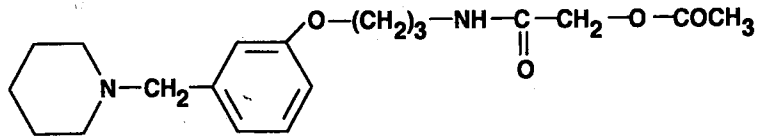


Nizatidina



Famotidina

Derivaţi de piperidină



Roxatidina acetat

Fig. VII.1. Structurile chimice ale unor antiulceroase antihistaminice H2

CIMETIDINA

Str. chim.: nucleu imidazolic (ca şi histamina).

Fcin.:

- absorbţie p.o. rapidă;
- Bd per os, peste 50 % (cca 65 %);
- biotransformare hepatică parţială sub 50 % (cca 35%), catalizată de sistemele oxidazice microzomiale (SOMH) dependente de citocromul P450; metabolitul principal este derivatul S-oxid;
- eliminare renală;
- difuzează prin bariera hemato-encefalică;
- difuzează prin placentă şi în laptele matern;
- T ½ (eliminare) în administrare p.o., scurt (cca. 2h).

Induce inhibiţie enzimatică a SOMH şi inhibiţie încrucişată, cu diminuarea metabolizării de către SOMH, a medicamentelor asociate (ex. antidepresive triciclice, benzodiazepine tip diazepam, beta-blocante lipofile tip propranolol, carbamazepină, fenitoină, lidocaină, morfină, teofilină, blocante ale canalelor de calciu (tip nifedipin), anticoagulante cumarinice ca warfarina, sulfamide antidiabetice).

Fdin.:

- reduce DAB cu cca 30% şi DAM cu cca. 60%;
- durata acţiunii nocturne este medie (6-8 h).

Ftox.:

- *Efect rebound* cu perforaţii ale ulcerului, la întreruparea bruscă sau după tratament îndelungat (consecinţa sensibilizării receptorilor H2);
- *Efecte secundare numeroase*, dar reversibile şi puţine cu frecvenţă semnificativă (peste 5 %);

RA în ordinea descrescândă a frecvenţei:

a) - Digestive (greaţă, vomă, diaree, constipaţie, uscăciunea gurii);
b) - Endocrine *antiandrogenice*, prin blocarea receptorilor androgeni (ginecomastie, oligospermie şi impotenţă sexuală), reversibile; evidente la doze mari şi tratamente prelungite (peste 2 luni);
c) - Discrazii sanguine (leucopenie, trombopenie);
d) - Hepatice (creşterea transaminazelor serice, hepatită, icter);
e) - Renale (nefrită interstiţială);
f) - Creşterea slabă a creatininei serice, prin competiţie pentru excreţia renală;
g) - Cardiovasculare(bradicardie, bloc A-V, hTA);
h) - Neuropsihice, în special la vârstnici şi în insuficienţă renală sau hepatică (somnolenţă sau agitaţie, anxietate, logoree, parestezii, dizartrie, confuzie, halucinaţii, delir, letargie, convulsii, comă);

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţii şi posologie, per os:

- ulcer duodenal (dispariţia durerilor în prima săptămână şi cicatrizarea nişei după 1 lună, în medie la cca 75 % bolnavi şi după 2 luni la cca 95%); per os 800 mg odată, seara sau 400 mg x 2 ori / zi, dimineaţa şi seara (la Cl creatinină peste 30ml/min);
- ulcer gastric (efecte mai reduse; vindecarea ulceraţiei după 1 1/2 - 2 luni, la cca 80% cazuri);
- esofagită de reflux şi sindrom Zollinger - Ellison (tumoare gastrică secretoare de gastrină); doză zilnică dublă: per os 400 mg x 4 / zi, timp de 2-3 luni;
- profilactic, pentru prevenirea recăderilor, o doză unică zilnică egală cu 1/2 din doza de tratament (per os, 400 mg seara), mai multe săptămâni după vindecare;

- asociere cu antiinflamatoare corticosteroidiene şi nesteroidiene, pentru combaterea efectului advers ulcerigen (datorat blocării biosintezei de PGE_2, prin inhibarea fosfolipazei A_2 şi respectiv a COX_1);
- hirsutism androgen-dependent, la femei (efect antiandrogenic benefic, cu scăderea secreţiei de sebum).

Posologie:
- Posologia la copii peste 1 an: 20-30mg/kg/zi în 2-3 prize
- Posologia redusă la vârsnici (cu 30%) şi în insuficienţa renală, funcţie de clearence-ul creatininei, până la 200mg x 2/zi, în caz de Cl (creatinină) = 0-15ml/min.

Căi de administrare: per os, i.m., i.v.

Fepid.:

CI: cancer gastric (întârzie diagnosticul); sarcină.

Interacţiuni:
- Cimetidina creşte toxicitatea altor medicamente metabolizate de SOMH; ----> *Precauţie la asocierea cu anticoagulante cumarinice;*
- Absorbţia cimetidinei este scăzută de: antiacidele cu Mg şi Al, propantelină, metoclopramid;
- Efectul antiulceros al cimetidinei este scăzut de: alcool, fumat, antiinflamatoarele nesteroidiene;
- Cimetidina antagonizează acţiunea androgenică a dihidrotestosteronului.

RANITIDINA

Str. chim.: nucleu furanic.

Fdin. şi Fter.: similare cimetidinei.

Fgraf.:

Potenţa: mai mare comparativ cu cimetidina (de cca 4 ori la nivelul receptorilor H_2; de cca.5 ori pentru inhibarea secreţiei bazale; de cca. 8-9 ori pentru inhibiţia secreţiei stimulate).

Doza echiactivă clinic este de 300 mg ranitidină, pentru 800 mg cimetidină.

Doza utilizată în tratamentul ulcerului: 300 mg odată / zi, seara, per os.

În insuficienţa renală, doza se reduce la ½.

Se administrează şi i.m. şi i.v.

Ftox.: ameliorată, faţă de cimetidină.

RA sunt similare cimetidinei, dar *de intensitate mai mică şi frecvenţă mult mai redusă:*
- discraziile sanguine (leucopenie, trombopenie) sunt foarte rare (la obezi);
- hepatita, însoţită sau nu de icter, cu creşterea transaminazelor serice, este reversibilă;
- efecte endocrine antiandrogenice (oligospermie, ginecomastie, tulburări de comportament sexual) slabe, deoarece afinitatea pentru receptorii androgeni este mică;

Interacţiuni:
- *Interacţiunile cu medicamentele metabolizate de SOMH, sunt mai reduse şi cu risc mai mic de creştere a toxicităţii acestor medicamente, întrucât inhibă mai slab SOMH (la dozele terapeutice), comparativ cu cimetidina.*

Poate creşte în anumite limite, efectele medicamentelor: beta-adrenolitice, nifedipină, teofilină, warfarină, benzodiazepine.
- Absorbţia ranitidinei este scăzută la asocierea cu antiacide.

Avantaje:
- Potenţa mai mare;

- RA mai puţin intense şi frecvente;
- Inhibiţia enzimatică a SOMH mai slabă şi în consecinţă, risc redus de creştere a toxicităţii medicamentelor asociate, metabolizate de SOMH.

NIZATIDINA

Str. chim. nucleu tiazolic.

Fdin. şi Ftox. similare ranitidinei.

Fgraf.:

Potenţa este similară celei a ranitidinei, doza fiind de 300mg/zi.

În insuficienţa renală, doza zilnică se reduce la ½ sau chiar se administrează la 2 zile.

Avantaje:
- *Bd superioară celorlalte anti-H_2 (peste 9o %);*
- Potenţa egală cu cea a ranitidinei;
- Durata acţiunii nocturne, relativ lungă (sub 12h);
- RA reduse;
- Nu inhibă SOMH dependente de cit. P450.

ROXATIDINA

Str. chim.: derivat de piperidină.

Fcin: roxatidina inactivă este biotransformată, la nivel plasmatic şi hepatic, la un metabolit dezacetilat activ.

Fdin. şi Ftox.: similare nizatidinei.

Fgraf.:

Potenţa mai mare decât cea a ranitidinei şi a nizatidinei (de cca 2 ori). Doza zilnică echivalentă clinic: 150 mg odată, seara. În insuficienţa renală doza zilnică se reduce la ½ sau chiar se administrează la 2 zile.

Avantaje:
- Potenţa mai mare decât ranitidina (de cca 2 ori);
- Durata acţiunii nocturne, relativ lungă (cca. 12h);
- RA reduse;
- Nu inhibă SOMH.

FAMOTIDINA

Str.chim.: nucleu tiazolic.

Fdin. şi Ftox.: similare roxatidinei.

Avantaje:
- *Potenţa mult mai mare comparativ cu cimetidina (de 20 ori):* doza echiactivă clinic este de 40 mg famotidină (pentru 800 mg cimetidină);
- Durata acţiunii nocturne este lungă (10-12h);
- *Nu inhibă SOMH* dependent de citocromul P450 şi nu induce inhibiţie enzimatică; în consecinţă, nu interacţionează şi nu creşte acţiunea altor medicamente metabolizate de SOMH;
- *Nu sunt semnalate RA ale cimetidinei* (de tip anti-androgen, discrazii sanguine, neuropsihice, patologie hepatică şi renală).

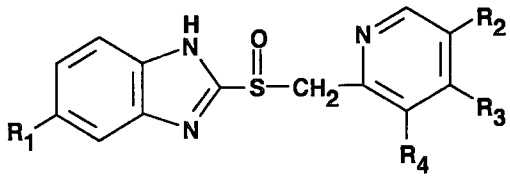
Fgraf.:
Doza în tratamentul ulcerului: *40 mg famotidină odată, seara.*
În insuficienţa renală, doza zilnică se reduce la ½ .

2.3.3. Înhibitoarele pompei de protoni

Reprezentanţi: Omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol.
Str. chim.: benzimidazoli. Esomeprazolul este izomerul S al omeprazolului.
Fter.:
Antiulceroase foarte potente, de rezervă, în cazuri rezistente la alte antiulceroase.
Mecanism: - blocarea ATP-azei H^+/K^+ (pompa de protoni), enzimă membranară a celulelor parietale glandulare gastrice, care reprezintă sistemul de transport activ, ce realizează efluxul ionilor H^+, în schimbul influxului de ioni K^+.

Substanţele inactive administrate sunt transformate în forma activă, în mediul acid de la nivelul canaliculilor secretorii gastrici.

Derivaţi de benzimidazol



Denumirea	R_1	R_2	R_3	R_4
Omeprazol	$-OCH_3$	$-CH_3$	$-OCH_3$	$-CH_3$
Lansoprazol	$-H$	$-H$	$-O-CH_2-CF_3$	$-CH_3$
Pantoprazol	$-OCHF_2$	$-H$	$-OCH_3$	$-OCH_3$
Rabeprazol	$-H$	$-H$	$-O-(CH_2)_3-OCH_3$	$-CH_3$

Fig. VII.2. Structurile chimice ale unor antiulceroase inhibitoare ale pompei de protoni (H^+/K^+ ATP-aza)

OMEPRAZOL

Str. chim.: derivat de benzimidazol, amestec racemic de 2 enantiomeri activi.
Propr. fiz.-chim.: *fotosensibil.*
Mecanismul intim de acţiune:
- omeprazolul fiind bază slabă, este protonat, în mediul intens acid din canaliculele secretorii ale celulelor parietale (pH = 1);
- omeprazolul protonat se acumulează local, la nivelul canaliculelor secretorii (forma protonată nu poate difuza în celule);
- omeprazolul inactiv este transformat în mediul puternic acid al canaliculelor, în forma activă (sulfenamidă);
- *sulfenamida* se leagă covalent pe ATP-ază, printr-o punte disulfurică -S-S- (de grupările -SH ale resturilor de cisteină de pe suprafaţa extracelulară a subunităţii alfa), blocând-o *ireversibil;*

- activitatea secretorie a pompei de protoni este inhibată mai mult de 24 ore (timpul necesar biosintezei noilor molecule de H^+, K^+ ATP-ază este de 36h) .

Fcin.:
- per os, în mediul acid gastric, omeprazolul este degradat; de aceea, forma farmaceutică este *enterosolubilă, formă din care absorbţia completă se realizează în 3-6h;*
- biodisponibilitatea, sub 50 % iniţial (30-40%), creşte până la 75 % pe parcursul tratamentului (datorită reducerii aciditătii gastrice);
- epurare prin biotransformare hepatică dependentă de CYP2C19, în *hidroxi-omeprazol* ;
- metaboliţii se elimină majoritar renal şi restul prin bilă;
- *inhibă citocromul P-450,* putând să producă *inhibiţia enzimatică a SOMH şi inhibiţie încrucişată,* cu diminuarea biotransformării unor madicamente metabolizate de SOMH (*warfarină, fenitoină diazepam*);
- legare de proteinele plasmatice 95 %;
- T1/2 plasmatic este scurt (cca. 1 h);

Durata de acţiune este lungă (peste 24 h), deşi T1/2 plasmatic este scurt, datorită mecanismului de acţiune ireversibil (blocării ireversibile a pompei de protoni), omeprazolul rămâmând fixat covalent la nivelul pompei de protoni gastrice.

Fdin.:
- acţiune de *inhibiţie a secreţiei gastrice acide, selectivă* (secreţia de pepsină este puţin diminuată), *foarte potentă* şi cu *eficacitate superioară, comparative cu anti-H_2; după o săptămână, scăderea secreţiei gastrice este de 90%; efectul inhibitor asupra DAB şi DAM se menţine cca. 4 zile după oprirea tratamentului;*
- activitatea pepsinei este inhibată pe parcursul tratamentului, datorită creşterii pH-ului;
- în tratament prelungit (peste 2 luni), datorită inhibării puternice a secreţiei acide, *stimulează secreţia de gastrină* (gastrinemia poate creşte până la de 10 ori, iar revenirea se face după 2 - 4 săptămâni de la oprirea tratamentului);

Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii:
- ulcer duodenal evolutiv, per os, 20 mg o dată / zi, 1 lună (vindecare până la 100% cazuri);
- ulcer gastric evolutiv, 1 -2 luni (vindecare până la 95%, la 2 luni);
- esofagita de reflux, 1 - 2 luni (eficacitate net superioară faţă de anti-H_2);
- de elecţie în sindrom Zollinger-Ellison, doze mai mari, individualizate; doza medie este 80 mg / zi (doză ce scade secreţia acidă la sub 10 mEq / h); doze mai mari decât doza medie se administrează în 2 prize pe zi.

Timpul optim al administrării:
- formele gastrorezistente, enterosolubile, între mese;
- formele nefilmate, pe mâncate, în prima săptămână (pentru evitarea degradării).

Ftox.:
a) - *Efect rebound hipergastrinemic*, care, în tratament foarte prelungit, poate provoca:
  - hiperplazia celulelor enterocromafine;
  - tumori carcinoide (studii pe şobolani);
b) - Efecte secundare, rare (cca. 1%) şi reversibile:
  - favorizarea dezvoltării bacteriilor intragastric, datorită reducerii puternice a aciditătii gastrice, în tratamente foarte lungi; rar, candidoze gastrointestinale;
  - digestive (greaţă, diaree, constipaţie);
  - sanguine (neutropenie, trombocitopenie, agranulocitoză);
  - centrale (cefalee; rar, stare de confuzie, halucinaţii);
  - hepatice (creşterea enzimelor hepatice, hepatită);
c) - *fotosensibilizare*; erupţii cutanate, angioedem, şoc anafilactic.

Interacţiuni:

a) - omeprazolul poate *creşte toxicitatea unor medicamente biotransformate de SOMH (warfarină, fenitoină, dizepam)*, ca urmare a inhibiţiei enzimatice a cit. P450 pe care o produce; asocierea impune prudenţă;
- nu interferă cu teofilină şi propranolol (avantaj faţă de cimetidină).

b) - omeprazol scade absorbţia unor medicamente (ex. ketoconazol), prin creştera pH-ului gastric

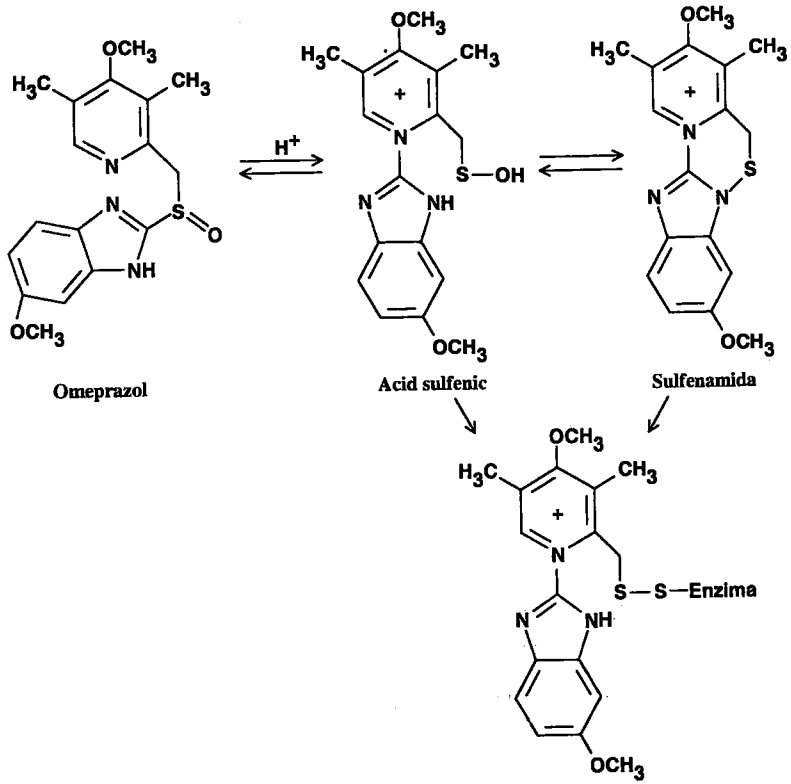


Fig. VII.3. Biotransformarea omeprazolului în sulfenamida activă la nivelul pompei de protoni (H^+/K^+ - ATP-aza)
(după Goodman & Gilman, 9th ed., 1996; ed. franc. 1998)

ESOMEPRAZOL

Str.chim.: este izomerul S al omeprazolului.
Profil farmacologic: asemănător cu cel al omeprazolului, cu unele deosebiri.
Fcin.:
- Biotransformarea este catalizată de 2 izoforme de cit P450 şi anume:
  • CYP2C19 (cale prioritară) conducând la metaboliţi hidroxi- şi desmetil-esomeprazol;
  • CYP3A4 (cale secundară) conducând la sulfon-esomeprazol, metabolitul principal din plasmă.
- Pacienţii cu deficienţă genetică de CYP2C19 (1-2 % dintre pacienţi), biotransformă lent esomeprazolul, exclusiv pe calea secundară a CYP3A4, fiind metabolizatori lenţi. La metabolizatorii lenţi, esomeprazolul realizează concentraţii plasmatice mult mai crescute faţă de pacienţii metabolizatori rapizi, care au izoforma CYP2C19 funcţională (ASC crescută cu aproximativ 100%, iar Cp max crescută cu aproximativ 60%, la o posologie de 40mg o dată/zi, repetat).

Fdin.:
Izomerul S (esomeprazolul) are acţiuni farmacodinamice similare izomerului R (omeprazol).
Ftox. şi Fepid.: similare omeprazolului.
Interacţiuni:
- Prin creşterea pH-ului gastric, pe parcursul tratamentului cu esomeprazol, ca şi în cazul omeprazolului, este redusă absorbţia unor medicamente (de ex. ketoconazol, itraconazol);
- Prin inhibiţia enzimatică produsă de esomeprazol asupra principalei sale căi de biotransformare (CYP2C19), poate să scadă epurarea şi să crească toxicitatea unor mdicamente biotransformate de aceeaşi izoformă a cit. P450 (de ex. diazepamul, fenitoina).

Atenţie! Se recomandă monitorizarea Cp ale fenitoinei, la epileptici, atât pe parcursul unui tratament cu esomeprazol, cât şi după întreruperea acestuia.
- Prin inhibiţia enzimatică produsă de claritromicină asupra izoformei CYP3A4, care reprezintă calea principală de biotransformare pentru claritromicină şi în acelaşi timp cale secundară de biotransformare pentru esomeprazol, claritromicina poate să scadă epurarea şi să crească concentraţiile plasmatice de esomeprazol; totuşi nu este recomandată ajustarea dozei de esomeprazol.

Fter. şi Fgraf.: 40 mg o dată/zi, 1 lună, în esofagita de reflux; 20 mg de 2 ori/zi, în ulcer HP pozitiv, în triterapie (+ 1 g amoxicilină de 2 ori/zi + 500mg claritromicină de 2 ori/zi), 7 zile.

LANSOPRAZOL

Profil farmacologic asemănător cu cel al omeprazolului.
Interacţiuni: lansoprazol, ca şi omeprazolul, poate creşte concentraţia plasmatică a unor medicamente (warfarină, fenitoină, diazepam), datorită inhibiţiei enzimatice a cit. P450.
Fter. şi Fgraf.:
- 30 mg o dată/zi în ulcer duodenal (1 lună); în ulcer gastric şi esofagită de reflux (2 luni);
- 120 mg o dată/zi în sindromul Zollinger-Ellison.

PANTOPRAZOL

Profil farmacologic asemănător cu cel al omeprazolului.
Avantaje:
- Este mai stabil chimic, la pH neutru;
- Inhibiţie enzimatică asupra SOMH dependent de citocromul P450, mai slabă şi în consecinţă nu creşte semnificativ clinic, concentraţiile plasmatice ale medicamentelor biotransformate de acelaşi sistem enzimatic (ex. diazepam, fenitoină, warfarină).

Fter. şi Fgraf: 20-40mg o dată/zi, în ulcer duodenal şi gastric şi 40-80mg/zi în esofagita de reflux; durata tratamentului max. 2 luni.

RABEPRAZOL

Profil farmacologic asemănător cu cel al omeprazolului.

Avantaj:

- Rabeprazolul nu creşte semnificativ clinic, concentraţia plasmatică a diazepamului, fenitoinei şi warfarinei, prin inhibiţia încrucişată a cit. P450.

Fter. şi Fgraf.: 20 mg o dată/zi în ulcer duodenal (1 lună), în ulcer gastric şi esofagită de reflux (1 ½ luni).

2.3.4. Parasimpatolitice

2.3.4.1. Clasificare

- naturale: atropina;
- de sinteză: butilscopolamoniu, propantelina, otiloniu, pirenzepina, telenzepina.

2.3.4.2. Farmacodinamie

Acţiuni la nivelul tubului digestiv:

- hiposecretoare salivară şi gastrică;
- antispastică;

a) **Acţiunea hiposecretoare gastrică**:

- diminuă secreţia gastrică (*volum > acid şi pepsină*);
- diminuă secreţia bazală şi secreţia stimulată (faza cefalică > faza stimulată prin alimente şi stimularea maximală prin pentagastrină şi histamină);
- *diminuă şi secreţia de mucus şi bicarbonat de sodiu* (= *dezavantaj!*).

b) **Acţiunea antispastică:**

- relaxează muşchii netezi gastrointestinali contractaţi, cu efect atispastic;
- diminuă peristaltismul şi tonusul normal, cu tendinţă la constipaţie;
- *creşte tonusul sfincterului piloric, cu întârzierea golirii stomacului (= dezavantaj în ulcerul gastric) şi absorbţiei intestinale;*
- *scade tonusul sfincterului esofagian, cu favorizarea refluxului gastric (= dezavantaj în esofagita de reflux);*

Mecanismul acţiunii:

- diminuarea influenţei vagale excitosecretoare;
- blocarea receptorilor muscarinici neuroefectori M_3 şi ganglionari M_1 (intensitatea efectelor, funcţie de substanţă);
- inhibarea PLC şi sistemului mesager secund fosfatidil inozitol / Ca^{2+} (blocaj M_1, M_3).

2.3.4.3. Farmacoterapie

- Sunt eficace în ulcerul duodenal şi ulcerul gastric;
- Asocierea cu antiacide este benefică;
- Acţiunea antispastică este benefică în calmarea durerii ulceroase;
- *Întârzierea golirii stomacului este utilă în ulcerul duodenal şi pentru prelungirea efectului antiacidelor asociate, dar este dăunătoare în ulcerul gastric (măreşte timpul de contact al secreţiei acide cu ulceraţia gastrică);*
- Indicaţie în spasme şi colici.

(A se revedea la Secţiunea III: Parasimpatolitice).

ATROPINA

Alcaloid din Atropa belladona.

Fdin şi Ftox.:

Acţiune antimuscarinică neselectivă (blocaj M1, M2, M3), cu *spectru larg de acţiune:*

- efecte farmacoterapeutice (hiposecretor gastric, antispastic);
- efecte secundare intense (uscăciunea gurii, constipaţie atât prin reducerea motilităţii cât şi prin diminuarea secreţiilor, dificultate de urinare, diminuarea acomodării vederii, creşterea presiunii intraoculare).

Acţiunea hiposecretorie în ordinea descrescătoare a intensităţii, funcţie de reactivitatea glandelor: salivare, bronşice, sudoripare, *gastrice.*

Fepid.:

CI: stenoză pilorică, glaucom, adenom de prostată.

Fter şi Fgraf.:

Ca antiulceros, mai ales *în ulcer duodenal*, pentru acţiunea hiposecretoare gastrică (modestă) şi pentru calmarea durerii prin acţiunea antispastică; per os, atropină sau preparate de beladonă, în asociere cu antiacide;

Doza de atropină: 0,5 - 1 mg / odată; p.o. sau inj.

PROPANTELINA

Avantaj: acţiune mai selectivă asupra tractului gastrointestinal, pe secreţia gastrică şi motilitatea digestivă (datorită unei oarecare selectivităţi de acţiune la nivelul ganglionilor parasimpatici din plexurile intramurale gastrointestinale Auerbach şi Meisner).

PIRENZEPIN

Fcin.:

- caracter lipofil foarte slab;
- *absorbţie digestivă redusă (20 -30 %) cu Bd per os, mică, crescută pe nemâncate;*
- eliminare lentă, majoritar netransformată, prin bilă şi scaun; probabil circuit enterohepatic;
- acumulare la nivelul celulelor parietale (?, ipoteză !);
- T1/2 mediu-lung (cca. 11 h) ----> administrare de 2 ori / zi.

Fdin.:

- *blochează intens receptorii ganglionari M1 din plexurile intramurale gastrointestinale (potenţa relativă faţă de atropină este 10 : 1);*
- acţiune antisecretorie gastrică cu o mare selectivitate;
- nu influenţează semnificativ motilitatea gastrointestinală; nu are acţiune relaxantă a sfincterului esofagian;
- acţiune citoprotectoare gastrică.

Avantaje:

- *selectivitatea mare asupra secreţiei gastrice (mai ales pe secreţia acidă);*
- absenţa relaxării sfincterului esofagian şi riscului de reflux gastroesofagian;
- RA de tip atropinic, rare şi de intensitate mică.

Fter. şi Fgraf.:

- ulcer duodenal şi gastric activ, 50 mg x 2 / zi, 1- 1 ½ luni (vindecare cca 75 %, similară cimetidinei);
- profilaxia recidivelor (care sunt mai frecvente: cca 30 %, faţă de cimetidină 15 %), 25 mg x2 / zi, timp îndelungat;
- sindrom Zollinger-Ellison, doze duble (până la 200 mg / zi).

Atenţie! Timpul optim de administrare este înainte de mase cu cca. ½ h, dimineaţa şi seara (alimemtele diminuă absorbţia p.o. şi aşa destul de precară).

Fepid.:

CI: glaucom, adenom de prostată.

2.3.5. Antigastrice

PROGLUMID

Mecanism:

- Blocarea receptorilor gastrinici la nivelul celulelor parietale şi enterocromafine;
- Potenţaează analgezia morfinică, prin mecanism antagonist pe receptorii CCK-B pentru colecistochinină (CCK). CCK este un peptid endogen anti-opioid.

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţii: ulcer gastric şi duodenal, în doze mari (per os, 400 mg x 3 / zi).

Momentul optim de administrare: *înainte de mese*, cu 15 minute.

Eficacitate modestă în tratamentul ulcerului activ.

2.3.6. Inhibitoarele anhidrazei carbonice

ACETAZOLAMIDA

Str. chim.: Sulfonamidă heterociclică.

Mecanism molecular selectiv: inhibarea anhidrazei carbonice din celula parietală, enzimă responsabilă de formarea H^+ disponibil pentru formarea HCl.

Fdin.:

a) - inhibă secreţia gastrică acidă bazală şi stimulată de histamină, pentagastrină şi insulină; inhibă şi secreţia de bicarbonat de sodiu de către celulele mucipare gastrice şi duodenale (*dezavantaj*);

b) - acţiune diuretică, cu alcalinizarea urinei şi acidoză hipercloremică;

c) - scade presiunea intraoculară, fiind indicată în glaucom;

d) - acţiune antiepileptică, în micul rău epileptic.

Ftox.:

- reducerea barierei bicarbonice protectoare a mucoasei gastrice;
- acidoză hipercloremică şi hipopotasemie;
- parestezii ale extremităţilor;
- dureri musculare;
- astenie, somnolenţă;
- reacţii alergice (rar, în caz de sensibilizare la sulfonamide).

Fepid.:

CI: insuficienţă renală, *acidoză,* alergie la sulfonamide.

Fter. şi Fgraf.:

- tratamentul ulcerului activ, în *doze relativ mari*: 25 mg / kg / zi (în medie 1,5 g / zi, la adult), timp de 2 săptămâni; apoi doze de întreţinere, 4 săptămâni;
- profilaxia recăderilor: 2 săptămâni, în fiecare primăvară şi toamnă.

Se administrează în *asociere cu: bicarbonat de sodiu şi bicarbonat de potasiu, pentru corectarea dezechilibrelor electrolitice şi acido-bazice provocate (hipopotasemie şi acidoză).*

(A se revedea la Secţiunea VI: Diuretice).

2.3.7. Analogi ai somatostatinei

OCTREOTID

Analog de sinteză al somatostatinei (octapeptid).

Fdin.:

- *Somatostatina* (tetradecapeptid)
  - hormon secretat de hipotalamus, celulele D ale pancreasului şi celulele somatostatin secretorii din apropierea celulelor parietale;
  - activează receptorii specifici (inclusiv cei situaţi pe membrana celulelor parietale, cuplaţi negativ la AC);
  - inhibă AC şi scade AMPc;
  - inhibă secreţia exocrină gastroenteropancreatică şi biliară (inclusiv secreţia gastrică acidă);
  - inhibă secreţia peptidelor active ale sistemului endocrin gastroenteropancreatic (gastrină., secretină, colecistochinină, motilină, peptid intestinal vasoactiv = VIP, glucagon, insulină);
  - inhibă secreţia anormal crescută a hormonului de creştere şi TSH;
- *Octreotid* are profil farmacodinamic similar somatostatinei, având selectivitate mai mare pentru inhibarea hormonului de creştere şi glucagonului, cu efect mai prelungit.

Fter.:

Indicaţii:

- acromegalie;
- *tumori endocrine gastroenteropancreatice* (gastrinom cu sindrom Zollinger-Ellison, vipom, glucagonom, tumori carcinoide).

Fgraf.: s.c., doza iniţială este *0,050mg x 2 / zi (50 µg x2 / zi),* putând creşte treptat până la 0,1 - 0,2 mg x 3 / zi; se continuă cu doză de întreţinere.

Ftox.

RA:

- *iritaţie locală, cu inflamaţie şi durere la locul injecţiei;*
- digestive (greaţă, vomă, diaree, dureri abdominale) trecătoare;
- hepatice (creşterea enzimelor hepatice, hepatită, hiperbilirubinemie);
- favorizarea calculozei biliare;
- hiperglicemie; iar la diabetici insulino-dependenţi, reacţii hipoglicemice.

Precauţii:

- *în diabet, trebuie monitorizată glicemia* şi ajustate dozele de antidiabetice corespunzător.

2.4. PROTECTOARE ALE MUCOASEI ŞI STIMULANTE ALE REGENERĂRII

SUCRALFAT

Str. chim.: complecşi ai esterilor octasulfurici ai zaharozei cu hidroxid de aluminiu.

Fcin:

- se absoarbe digestiv nesemnificativ (3 - 5 %);
- eliminare aproape în totalitate prin scaun.

Fdin.:

- Nu are efecte sistemice;
- Acţiune protectoare exclusiv la nivelul nişei ulceroase; durată max. 6 h.

Mecanism de acţiune:
- în mediu acid gastric, sucralfatul cedează aluminiul şi dă naştere la un anion puternic încărcat negativ, care formează un complex cu proteinele din nişa ulceroasă, realizând astfel un strat protector faţă de factorii agresivi.

Ftox.: constipaţie.

Fter. şi Fgraf.: ulcer gastric şi duodenal activ (*exclusiv cu nişă ulceroasă),* 1 g x 4 / zi, înainte de mese cu o oră şi la culcare, 1 ½- 3luni (cicatrizări similar cu anti H2);

Nu se asociază cu antiacide (antiacidele cresc pH-ul gastric, iar sucralfatul devine activ numai în mediu acid).

Interacţiuni:
- *împiedică absorbţia digestivă a tetraciclinelor,* fenitoinei şi warfarinei (se administraează la intervale de 2 ore).

SUBCITRAT DE BISMUT COLOIDAL

Str. chim.: dicitratobismutat tripotasic.

Sol. are pH = 10.

Fcin.:
- Bi^{3+} se absoarbe puţin din tubul digestiv (după 4 săptămâni de tratament cu doze terapeutice de subcitrat de bismut coloidal, conc. sanguine nu depăşesc 7,5 µg / l; iar *"zona de alertă"* începe la 50 µg / l); eliminarea renală se face lent (în 1-1 ½ luni de la încetarea tratamentului); în insuficienţa renală, Cp cresc mult faţă de normal;
- cu HCl gastric, , *la pH < 3,5 precipită oxiclorura de bismut* (precipitatea maximă la *pH = 2,5 - 3,5).*

Fdin.:

Mecanism de acţiune:
- precipitatul de oxiclorură de bismut formează un depozit aderent la leziunea ulceroasă;
- subcitratul de bismut formează un complex cu glicoproteinele din mucusul gastric; complexul aderă la suprafaţa nişei ulceroase, realizând un strat protector;
- *acţiune bactericidă faţă de Campylobacter pylorii (Helicobacter pylorii).*

Fepid.: C.l. în insuficienţă renală (cresc Cp de Bi^{3+}).

Fter. şi Fgraf.:
- ulcer gastric şi ulcer duodenal activ (*exclusiv cu nişă*), 120 mg de 4 ori / zi, înainte de mese cu ½ h şi la culcare, 1 - 1 1/2 luni (procentul cicatrizărilor fiind superior cimetidinei: 90% la 2 luni; remisiunile sunt mai frecvente decât la cimetidină);
- ulcer cu HP pozitiv, indicat în triplă sau quadruplă terapie (punctul 2.6.)

Se poate repeta după minim 2 luni pauză.

Nu se asociază cu antiacide (antiacidele cresc pH-ul gastric, iar precipitarea oxiclorurei de bismut activă se face numai sub pH =3,5) .

RANITIDIN BISMUT CITRAT

Str. chim.: complex al ranitidinei cu citratul de bismut.

Mecanism:

Acţionează complex, prin cele două componente active eliberate în tubul digestiv:
- ranitidina (inhibitor al secreţiei gastrice acide, de tip anti-H_2);
- citratul de bismut (protector al mucoasei gastrice şi bactericid în infecţia cu Helicobacter pylorii).

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţie: ulcer cu Helicobacter pylorii pozitiv, în asociere cu antibiotice.

Posologie p.o.: 400 mg de 2 ori/zi, 1 lună, în asociere cu claritromicina 500 mg de 3 ori/zi în primele 14 zile.

CARBENOXOLON

Str. chim.: enoxolon succinat disodic. Enoxolon = derivat semisintetic al acidului glicirizinic (compus natural din rădăcina de liquiriţia).

Fcin.:
- *absorbţie prin mucoasa gastrică, optim la pH < 2;*
- legare de proteinele plasmatice înaltă (99 %);
- circuit enterohepatic;
- eliminare majoritar prin bilă şi fecale;
- T 1/2 lung (16 h).

Fdin.:

Mecanismul acţiunii antiulceroase:
- acţiune indirectă, prin *inhibarea degradării PGE_2 şi PGE_1* (şi efecte de tip PGE)

Efectele de tip PGE:
- scade secreţia de pepsină (nu şi pe cea de acid);
- stimulează secreţia de mucus şi bicarbonat;
- favorizează regenerarea celulară şi grăbeşte cicatrizarea ulcerelor.

Ftox.:

Efecte secundare de tip aldosteronic (structură asemănătoare):
- reabsorbţie de Na^+ şi Cl^-, cu eliminare de K^+ şi H^+;
- retenţie hidrosalină, cu HTA, decompensare cardiacă, edeme;
- hipokaliemie, alcaloză (reabsorbţie de $NaHCO_3$);
- astenie fizică, dureri musculare, aritmii cardiace, etc. (consecinţe ale hipokaliemiei).

Interacţiuni:
- *carbenoxolonul creşte toxicitatea digitalicelor;*
- carbenoxolonul potenţează efectele corticosteroizilor.

Fepid.:
- *Precauţii la cardiaci (monitorizarea şi corectarea hipokaliemiei).*

CI: asocierea cu antiacide cu sodiu (stimulează retenţia hidrosalină)

Fter. şi Fgraf.:
- ulcer gastric, după mese (100 mg x 3 / zi, 1 săptămână; 50 mg x 3 / zi, 1 - 1 1/2 luni);
- ulcer duodenal, *înainte de mese, în capsule enterosolubile* (50 mg x 4 / zi).

Indicaţii limitate datorită eficienţei reduse şi RA pronunţate de tip aldosteronic.

HIDROLIZAT DE COLAGEN

Str. chim.: conţne numeroşi aminoacizi.

Mecanism: favorizează cicatrizarea şi epitelizarea nişei.

SPIRULINA

Spirulina platensis (microalgă albastră - verde), fam. Oscilatoriaceae.

Conţinut: *proteine* (> 50 %), glucide, lipide, minerale, *acizi nucleici* (4 %), steroli, vitamine (*A*, B_{12}, E).

Fter.:

Indicaţii:
- ca stimulator al regenerării, în ulcer gastric şi duodenal (procente de cicatrizare inferioare, faţă de anti H2 şi subcitrat de bismut coloidal);
- ca energizant în anemii, covalescenţă.

Ftox.:
- *creşterea uricemiei şi litiază renală (datorită conţinutului ridicat de acizi nucleici)*;

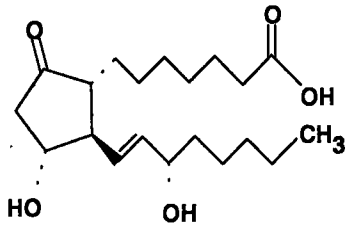
Precauţie:
Doză maximă zilnică = 45 g spirulină (2 g acizi nucleici).

2.5. ANALOGI AI PGE_2

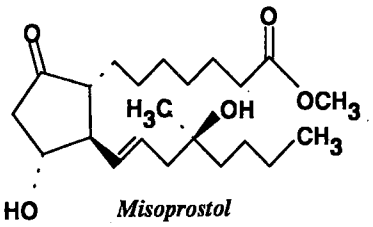
Reprezentanţi: misoprostol, enprostil, arbaprostil, rioprostil, trimoprostil.

Sunt analogi şi derivaţi de sinteză ai PGE_1 şi PGE_2, potenţi, cu acţiune mai durabilă şi mai bine toleraţi.

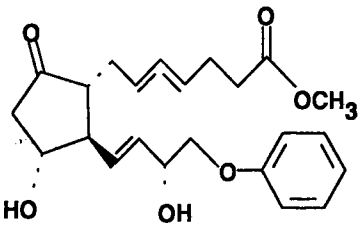
Mecanism de acţiune:
- activarea receptorilor specifici ai PG, de la nivelul celulelor parietale gastrice;
- inhibarea AC şi scăderea AMPc.



Prostaglandina E_1



Misoprostol



Enprostil

Fig. VII.4. Structurile chimice ale unor antiulceroase analogi de sinteză ai PGE1

MISOPROSTOL

Fcin.:
- per os, absorbţie rapidă;
- metabolitul activ este misoprostol acid;
- eliminare urinară majoritar şi digestivă;
- T ½ scurt (1 ½ h)

Fdin.:
Scade secreţia gastrică acidă stimulată prin alimente şi pentagastrină;

Efect citoprotector, prin:
- creşterea secreţiei de mucus şi de bicarbonat de sodiu;
- ameliorarea circulaţiei locale (efect vasodilatator);
- favorizarea proceselor de reparare a mucoasei;

Acţiune ocitocică, pe uterul gravid.

Fter. şi Fgraf.:
- ulcer duodenal, ulcer gastric şi ulcer iatrogen, per os *0,2 mg x 4/zi*, după mese şi seara la culcare, 1 -2 luni (*eficacitate similară cu anti-H_2*);
- profilaxia ulcerului iatrogen, asociat farmacoterapiei cu antiinflamatoare nesteroide.

Ftox.:
Efecte secundare:
- diaree trecătoare pe parcursul tratamentului;
- *avort, prin acţiunea ocitocică la gravide*;

Fepid.:
CI: sarcină;
Precauţii: la femei în perioada fertilă, asociat cu măsuri de contracepţie.

ENPROSTIL

Avantaje:
- durata efectului mai mare (11 h), cu administrare de *2 ori pe zi*;
- potenţă mai mare de cca 10 ori ---> doza *0,035mg x 2 / zi* (35 µg x 2 / zi).

2.6. FARMACOTERAPIA ÎN ULCER CU HELICOBACTER PYLORII POZITIV

Farmacoterapia urmăreşte eradicarea infecţiei cu Helicobacter pylorii (HP).

Eradicarea HP este considerată absenţa HP la o analiză efectuată la 1 lună de la oprirea tratamentului.

Clearance-ul HP constă în absenţa acestuia la sfârşitul tratamentului. Clearance-ul nu constituie o garanţie pentru eradicare, deoarece HP mai poate persista ascuns în mucus şi foveolele gastrice, unde medicaţia antiinfecţioasă difuzează puţin.

În lipsa eradicării, se produce reinfecţia şi recidiva ulcerului.

Reinfecţia după eradicare are ca principală cauză transmiterea încrucişată în cadrul familiei.

În condiţiile eradicării HP, nu mai este nevoie de tratamentul profilactic.

Eradicarea sigură a infecţiei cu HP se obţine asociind medicaţia antiulceroasă inhibitoare a secreţiei gastrice acide cu medicaţia antiinfecţioasă într-o triplă sau quadruplă terapie. Dubla terapie ar trebui evitată deoarece prezintă o rată de eradicare scăzută şi există pericolul instalării rezistenţei microbiene. Dubla terapie este totuşi indicată la bolnavii ce nu tolerează reacţiile adverse.

Scheme farmacoterapice:
(după Oproiu Al, 2000, Am. Fam. Phys., 2002, 65, 7, Katzung B. G., 2004)

- **Schema de farmacoterapie dublă** cu rata cea mai ridicată de vindecare a ulcerului şi eradicare a HP (cca 85%) este următoarea:
  Omeprazol 40 mg bid + amoxicilină 1 g bid, timp de 7 zile.
- **Scheme de farmacoterapie triplă**, cu durată de 7-14 zile:
  a) Subcitrat de bismut coloidal 480 mg qid + tetraciclină 500 mg qid + metronidazol 250 mg qid (= tripla terapie tradiţională, cu eradicare 80%);
  b) - Omeprazol 20 mg bid + claritromicină 500 mg bid + metronidazol 250 mg qid (sau 500 mg bid);

- Omeprazol 20 mg bid + claritromicină 500 mg bid + amoxicilină 1g bid;

c) Ranitidin bismutat citrat 400 mg bid + claritromicină 500 mg bid (sau metronidazol 500 mg bid) + tetraciclină 500 mg bid (sau amoxicilină 1 g bid).

➢ **Scheme de farmacoterapie quadruplă**, cu durată 10-14 zile:

a) - Omeprazol 20 mg bid + bismut subcitrat coloidal 240 mg bid + amoxicilină 500 mg qid + metronidazol 250 mg qid (eradicare 85-90%);
- Omeprazol 20 mg bid (14 zile) + bismut subsalicilat 525 mg qid + tetraciclină 500 mg qid + metronidazol 250 mg qid.

b) - Ranitidină 150 mg bid + bismut subcitrat coloidal 480 mg qid + amoxicilină 500 mg qid + metronidazol 250 mg qid;
- Ranitidina 150 mg bid (28 zile) + bismut subsalicilat 525 mg qid + tetraciclină 500 mg qid + metronidazol 250 mg qid.

Omeprazolul are ca alternativă, alte inhibitoare ale pompei de protoni: pantoprazol, lansoprazol.

Ftox.: Tripla şi quadrula farmacoterapie prezintă un potenţial farmacotoxicologic crescut (frecvenţa RA în terapia triplă este peste 20%) şi o tolerabilitate mai redusă.

3. VOMITIVE, ANTIVOMITIVE PROPULSIVE ŞI REGLATOARE ALE MOTILITĂŢII GASTROINTESTINALE

3.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

3.1.1. Voma

Voma este un act reflex (de origine centrală sau periferică-viscerală), care constă în evacuarea bruscă, prin cavitatea bucală, a conţinutului stomacului şi duodenului.

Mecanisme efectoare ce contribuie la actul vomei:
- contracţia duodenului, pilorului, muşchilor abdominali;
- relaxarea fundului stomacului, sfincterului cardial, esofagului.

Complicaţii ce însoţesc voma severă prelungită:
- tulburări hidrice, electrolitice şi acido-bazice (deshidratare, hipokaliemie, hipocloremie, alcaloză), cu tulburările metabolice consecutive;
- agravarea unor patologii cronice: insuficienţă cardiacă, infarct miocardic, etc.;
- hemoragii digestive, rupturi esofagiene.

De aceea voma severă prelungită trebuie combătută.

Patologie cu simptom de vomă:

Patologie diversă: gastro-duodenită, ulcer gastro-duodenal, colecistită, cancer digestiv, uremie, traumatisme craniene, hipertensiune intracraniană, tulburări vestibulare (ca răul de mişcare, sindrom Ménière), postoperator, postanestezie, boală de iradiaţie.

Voma mai poate apare în sarcină (în primele 3 luni).

Medicamente cu RA vomitivă:

Voma poate să fie provocată şi de tratamentul cu medicamente (ca efect advers):
- chimioterapice antitumorale (cisplatină, dacarbazină, dactinomicină);
- antiparkinsoniene dopaminergice (levodopa, bromocriptina);
- morfinomimetice (stimularea centrului vomei);
- disulfiram;
- digitalice, tetracicline.

3.1.2. Arcul reflex al vomei

Verigile arcului reflex al vomei sunt:
- Neuroreceptorii situaţi în zonele sensibile (din stomac, duoden, aparat biliar, faringe, uter, vestibul, meninge) sunt stimulaţi prin iritaţie (mecanică, chimică, toxică); Serotonina (5-HT), elibrată periferic din celulele enterocromafine, de diverşi stimuli (inclusiv chimioterapicele anticanceroase), activează receptorii 5-HT_3 şi astfel stimulează fibrele aferente vagale, declanşând reflexul vomei.
- Căile aferente sunt componente ale nervului vag;
- Centrul vomei din bulbul rahidian (formaţia reticulară laterală);
- Căile eferente sunt variate: vegetative parasimpatice şi simpatice; somatice abdominale;
- Sistemele efectoare: muşchii netezi digestivi şi muşchii striaţi abdominali.

Centrul vomei primeşte informaţii pe căi nervoase, de la:
- zona chemoreceptoare declanşatoare a vomei (ZCD) situată în area postrema (din planşeul ventriculului IV);
- nucleul tractului solitar (NTS) bulbar, al nervului vag;
- aparatul vestibular (din urechea internă), prin intermediul cerebelului;
- centrii superiori corticali, influenţaţi pe alte căi, de influxurile senzoriale (durere, gust, miros, vedere) şi de memoria anticipativă pentru greaţă şi vomă.

ZCD primeşte informaţii pe căile:
- nervoasă, prin fibrele aferente vagale;
- sangvină, direct prin substanţele vomitive şi antivomitive (deoarece area postrema are o barieră hematoencefalică slab dezvoltată).

Centrul vomei trimite eferenţe către:
- muşchii netezi şi striaţi, efectori ai actului vomei;
- alţi centrii bulbari (respirator, vasomotor, vagal, salivar), antrenând reacţii vegetative în actul vomei.

Neuromediatorii şi receptorii arcului reflex al vomei, la diferite nivele:
- ZCD: 5-HT/5-HT_3, DA/D_2, ACh/M_1, enkefaline/μ;
- NTS: 5-HT/5-HT_3, DA/D_2, ACh-M_1, H/H_1, enkefaline/μ;
- Căile aferente de la aparatul vestibular către centrul vomei: ACh/M_1, H/H_1;
- Stomac şi intestin: 5-HT/5-HT_3.

Mediaţia colinergică şi histaminergică implicată în funcţia aparatului vestibular explică eficacitatea pronunţată a antivomitivelor anticolinergice centrale (scopolamina) şi antihistaminice (prometazina), în tulburările vestibulare (rău de mişcare şi sindrom Ménière).

3.2. VOMITIVE

Clasificare

Funcţie de loc şi mecanism de acţiune:
a) Centrale (stimulează centrul vomei): apomorfina (agonist D_4, în area postrema);
b) Mixte (mecanism central şi periferic pe neuroreceptorii mucoasei digestive): ipeca.

Farmacoterapie

Indicaţie:
- în intoxicaţii, când substanţa este un toxic periculos şi se mai află în stomac, în cantitate mare (până la 3 ore de la ingestie);

De elecţie: ipeca.
Se evită: apomorfina.
Recomandabilă: voma prin stimulare faringiană.
Preferabile: spălătura gastrică şi aspiraţia gastrică.

Farmacoepidemiologie

CI:
- majoră: în ingestia de substanţe caustice;
- cardiaci, bătrâni, gravide.

IPECA

Rădăcina speciei Uragoga ipecacuanha.
Compoziţie chimică: alcaloizi, din care emetină > 50 %.
Fter. şi Fgraf.: Latenţa: 15 - 30 minute.
Sirop (14mg total de alcaloizi/10 ml), 30 ml/adult, apoi un pahar cu apă; se poate repeta la nevoie, după 30 minute.
În lipsa efectului (voma), vomitivul se îndepărtează prin spălătură gastrică.

3.3. ANTIVOMITIVE (ANTIEMETICE)

3.3.1. Baze farmacologice

3.3.1.1. Definiţie

Antivomitivele sunt medicamente care combat voma, acţionând simptomatic-patogenic, la nivel central sau periferic, în arcul reflex al vomei.

3.3.1.2. Clasificare

Funcţie de locul şi mecanismul de acţiune predominant:
- Centrale;
- Periferice.

A. **Centrale (inhibă centrul vomei şi ZCD)**
- A.1. Antagoniştii dopaminei (*blocanţii receptorilor D_2*):
  - fenotiazine: fenotiazine neuroleptice aminoalchilice (clorpromazina) şi piperazinilalchilice (proclorperazina, tietilperazina);
  - benzamide: metoclopramid, domperidon;
- A.2. Antagoniştii serotoninei (*blocanţii receptorilor 5-HT_3*):
  - ondansetron, granisetron, tropisetron, dolasetron;
- A.3. Antihistaminice (*blocanţii receptorilor H_1*):
  - fenotiazine: prometazina; feniramina;
  - cinarizina.
- A.4. Anticolinergice centrale: scopolamina.

B. Periferice (inhibă neuroreceptorii sau muşchii efectori)
- B.1. Parasimpatolitice (inhibă receptorii colinergici muscarinici din muşchii netezi gastro-duodenali):
  - *scopolamina* (acţionează şi asupra centrilor vestibulari, fiind activă în răul de mişcare şi sindromul Ménière);
- B2. Anestezice locale (inhibă neuroreceptorii din mucoasa digestivă): anestezină, lidocaină;
- B.3. Carminative vegetale:
  - melisa, anason, fenicul, menta (eficacitate în cazuri uşoare).

3.3.1.3. Farmacoterapia vomei

Eficacitatea scade în ordinea: antidopaminice (fenotiazine, benzamide), antiserotoninice (ondansetron, etc.), anticolinergice centrale (scopolamina), antihistaminice, parasimpatolitice, anestezice locale, carminative.
Antivomitivele sunt indicate (numai după stabilirea diagnosticului şi cauzei vomei):
- în voma care constituie o problemă pentru pacient şi trebuie necesar combătută;
- în răul de mişcare, profilactic; în sindromul Ménière;
- în greaţa şi voma induse de chemoterapia anticanceroasă (cisplatin) şi boala de iradiaţie, profilactic şi curativ;

De elecţie:
- În tulburări digestive, biliare, hepatice: metoclopramid;
- În răul de mişcare şi sindromul Ménière: scopolamină, antihistaminice (prometazină);
- În voma indusă de chimioterapia anticanceroasă (cisplatin, dacarbazină, dactinomicină): antagoniştii serotoninei (tip ondansetron);
- În voma indusă de antiparkinsoniene dopaminergice (levodopa, bromocriptină): antagoniştii dopaminici (domperidon);
- În sarcină: piridoxina (50 mg x 3/zi).

Alternative în sarcină:
- proclorperazina (12,5 mg x 3/zi);
- prometazina (25 mg x 3/zi);
- metoclopramida (10 mg x 3/zi).

Căile de administrare: per os, rectal, injectabil.

3.3.1.4. Farmacoepidemiologie

CI: fenotiazinele, în insuficienţa hepatică.

3.3.2. Antagoniştii dopaminei (blocanţi D_2)

Mecanism: antagonişti ai receptorilor D_2, în ZCD.

3.3.2.1. Fenotiazine

Reprezentanţi: clorpromazina, proclorperazina, tietilperazina.

CLORPROMAZINA (a se revedea la Secţiunea I: Neuroleptice)

Antivomitiv eficace, la doze mici subneuroleptice (10-50 mg/o dată, de 3-4 ori/zi, p.o., i.r., i.m).

PROCLORPERAZINA (a se revedea la Secţiunea I: Neuroleptice)

Antivomitiv foarte eficace, la doze mici: 5-10 mg/o dată de 3-4 ori/zi p.o., i.r., i.m.; copii peste 6 ani, 0,5 mg/kg/zi, (max. 20 mg/zi).

TIETILPERAZINA

Derivat de fenotiazină, utilizat exclusiv ca antiemetic (nu şi ca neuroleptic).
Mecanism de acţiune antivomitiv: antagonist al dopaminei (blocant D_2), în ZCD.
Fdin.: (asemănătoare proclorpromazinei)
- antiemetic puternic;
- sedativ slab;

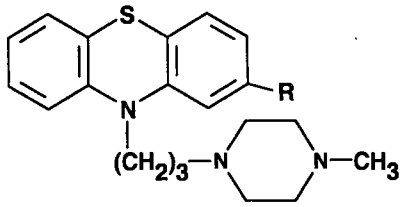
Ftox.:
- *efecte extrapiramidale distonice, reversibile, mai ales la copii şi la femeile tinere (sub 30 ani);*

Tratamentul: cafeină i.v. sau antiparkinsoniene anticolinergice inj.
Fepid.:
CI:
- copii sub 15 ani;
- hipersensibilitate la fenotiazine;
- activităţi la care diminuarea vigilităţii este periculoasă (şoferi, etc.).

Fter.:
- toate tipurile de vărsături, forme intense, refractare; tratament de durată scurtă;
- sindrom Ménière;
- rău de mişcare (efect slab).

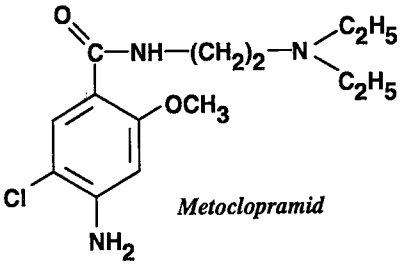
Fgraf.: 10-15 mg/o dată, de 3 ori/zi, p.o., i.r. şi i.m.

Fenotiazine piperazinil-alchilice

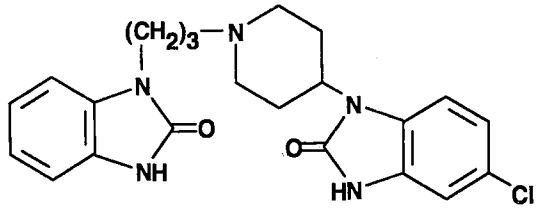


Denumirea	R
Proclorperazina	—Cl
Tietilperazina	—S—C_2H_5

Benzamide



Metoclopramid



Domperidon

Fig. VII.5. Structurile chimice ale unor antivomitive antagonişti dopaminergici D2: fenotiazine şi benzamide

3.3.2.2. Benzamide

Reprezentanţi: metoclopramid, domperidon.

METOCLOPRAMID

Str. chim.: derivat de benzamidă.
Mecanism de acţiune antivomitiv: antagonist al dopaminei (blocant D_2) în ZCD.
Fcin:
- absorţie p.o, rapidă
- per os, Bd în valoare medie de peste 75% (aprox. 76%), dar cu o variabilitate mare, datorită efectului primului pasaj hepatic;
- biotransformare hepatică prin conjugare (sulfo- şi glucuronoconjugare);
- distribuire largă în ţesuturi, difuziune prin bariera hematoencefalică şi prin placentă;
- eliminare urinară, majoritară sub formă de metaboliţi;
- T ½ relativ mediu (cca 5h), creşte considerabil în insuficienţa renală.

Fdin.:
a) *Efect antivomitiv antidopaminergic D_2, eficace*;
b) *Efecte propulsive, colinergice* (periferice, prin eliberarea ACh la nivelul sinapselor neuro-efectoare digestive) consecutiv mecanismelor de tip antagonist D_2 şi agonist 5-HT_4:
   - stimulează peristaltismul esofagului, stomacului, intestinului subţire;
   - creşte tonusul sfincterului cardial;
   - relaxează sfincterul piloric;
   - împiedică refluxul gastro-esofagian şi duodeno-gastric;
   - grăbeşte golirea stomacului;
   - grăbeşte tranzitul intestinului subţire;
c) *Efecte de tip prolactină* (stimulează secreţia de prolactină), prin mecanism antidopaminergic;
d) *Efecte neurologice extrapiramidale.*

Ftox.:
- *Efecte secundare nervos centrale,* frecvente (aprox. 15%): somnolenţă sau agitaţie, anxietate;
- *Efecte secundare de tip colinergic* (diaree, dureri abdominale);
- *Efecte neurologice extrapiramidale, mai ales la copii şi persoane tinere* (spasm tetanic, mişcări distonice ale limbii, ale feţei şi ale membrelor, torticolis, trismus, diskinezie tardivă);
- *Efecte secundare de hiperprolactinemie* (ginecomastie, diminuarea libidoului, galactoree, amenoree);

Fepid.:
CI:
- obstrucţie digestivă, ileus mecanic;
- *cancer de sân (hiperprolactinemia este dăunătoare).*

Precauţii: în insuficienţa renală, sarcină, alăptare, şoferi.
Fter.:
a) - *Ca antivomitiv*, în toate tipurile de vomă (inclusiv în profilaxia vomei la tratamentul cu antitumorale; exclus cancerul de sân);
   - în tulburări labirintice (rău de mişcare, sindrom Ménière), efecte reduse;
b) - *Ca propulsiv (prokinetic)*, în:
   - reflux esofagian;
   - spasm piloric;
   - adjuvant în intubaţia duodenală, în caz de spasm piloric.
c) - *În migrenă* (la începutul crizei, o doză).

Fgraf:
Timpul optim de administrare: înainte de masă (cu 30 minute);
- Adult, p.o., i.r., i.m., i.v., doză medie de 10 mg o dată;
  - ca antivomitiv sau propulsiv gastrointestinal, p.o. 10 mg de 2-4 ori/zi, cu ½ oră înainte de masă şi la culcare;
  - prifilaxia greţurilor şi vomei postoperatorii, i.m. 10 mg, înainte de sfârşitul operaţiei;
  - explorări digestive 10 mg i.v., cu 5-15 min înaintea probei;
- Copii 3-14 ani, 2-5 mg de 1-3 ori/zi; sugari şi copii sub 3 ani, 0,5 mg/kg/zi fracţionat în prize la 6-8 h.

  În profilaxia vomei indusă de chimioterapia cu cisplatin: doze mari, i.v. 1-2 mg/kg (în perfuzie lentă, minim 15 min.), înainte (cu 30 minute) şi după (repetat la intervale de cca 1-3 ore, până la 12 ore).

Interacţiuni:
a) - Farmacocinetice:
  - metoclopramidul creşte absorbţia digestivă a: paracetamolului, tetraciclinei, levodopei (apar crize hipertensive);
  - metoclopramidul scade absorbţia digestivă a: cimetidinei, digoxinei, penicilinei V;

b) - Farmacodinamice:
  - parasimpatoliticele, antiparkinsonienele anticolinergice şi opioidele antagonizează efectul propulsiv al metoclopramidului;
  - efectul sedativ al metoclopramidului este potenţat de deprimante SNC (alcool, tranchilizante, opioide).

DOMPERIDON

Mecanism:
- antidopaminergic D_2 central (efect antivomitiv) şi periferic (efect prokinetic).

Fcin.:
- *per os, biodisponibilitate redusă (cca 15 %);*
- efect al primului pasaj hepatic, mare.

Profil farmacodinamic: antidopaminergic (apropiat de metoclopramid)
- propulsiv activ;
- antivomitiv moderat;
- creşte secreţia de prolactină.

Ftox.:
RA (mai puţin frecvente decât la metoclopramid):
- de tip hiperprolactinemic;
- rar, distonice de tip extrapiramidal.

Pe cale injectabilă, risc crescut de convulsii, aritmii şi stop cardiac.

Fter.:
Indicaţii în:
- *sindrom dispeptic complex (golirea stomacului întârziată, reflux gastro-esofagian, esofagită)*
- *de elecţie în greţuri şi vărsături provocate de antiparkinsoniene dopaminergice (levodopa, bromocriptină), max. 3 luni.*

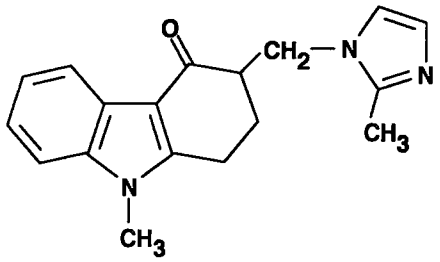
Fgraf.:
În dispepsie cronică:
- Adult, p.o. 10-20 mg cu 15-30 min. înainte de mese şi rectal 30-60 mg la 6-8h;
- Copii peste 5 ani 0,2-0,4 mg/kg p.o. la 6-8 h, înainte de mese şi 4mg/kg/zi rectal.

Fepid:
C.I: ileus mecanic; cancer de sân; copii sub 5 ani.

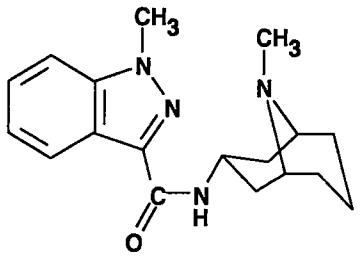
Precauţii: administrarea injectabilă, asocierea la chimioterapia antitumorală, aritmii, insuficienţă renală, sarcină, alăptare.

3.3.3. Antagoniştii serotoninei (blocanţi 5-HT$_3$)

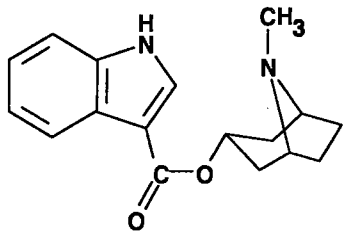
Mecanism: antagonişti ai receptorilor 5-HT$_3$, central în ZCD şi periferic (intestinal).
Reprezentanţi: ondansetron, granisetron, tropisetron, dolasetron.



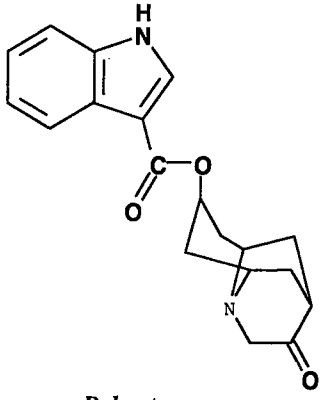
Ondansetron



Granisetron



Tropisetron



Dolasetron

Fig. VII.6. Structurile chimice ale unor antivomitive antagonişti serotoninergici 5-HT3

ONDANSETRON

Fcin:

- per os, biodisponibilitate sub 75% (apox. 62%), datorită efectului primului pasaj hepatic;
- legare de proteinele plasmatice însemnată (aprox. 73%);
- T ½ scurt (în medie, aprox. 4h)

Fdin. şi Fter.:

Antivomitiv eficace.

De elecţie în profilaxia greţurilor şi vomei induse de anticanceroase (cisplatină, dacarbazină, dactinomicină) şi radioterapie.

Citostaticele eliberează serotonină central în ZCD şi periferic din celulele enterocromafine.

Mecanism antivomitiv: antagonizarea serotoninei (blocare 5-HT_3),

- central, în ZCD;
- şi periferic, intestinal.

Ftox. şi Fepid.:

RA:

- constipaţie sau diaree;
- senzaţie de căldură la cap şi epigastric; cefalee.

La administrare rapidă inj. i.v., tulburări de vedere tranzitorii, aritmii, hTA, convulsii.

Prudenţă: raportată la doze şi durata tratamentului, ca urmare a efectului carcinogen depistat experimental (şobolani), la doze mari în afara zonei terapeutice şi administrare îndelungată.

Fgraf:

- *Adult,*
  a) Înainte de chimoterapie
     - fie 8 mg i.v. lent, înainte de chimioterapie, imediat după continuând cu 8 mg i.v. lent de două ori la 2-4 h sau 1 mg/h i.v. în perfuzie, timp de 24 h;
     - fie o doză unică de 32 mg i.v. perfuzie în timp de 15 min, înainte de chimioterapie;
  b) După chimioterapie (după 24 h), pentru profilaxia vărsăturilor tardive, p.o. 8 mg de 2 ori/zi, timp de 2-5 zile;
- *Copii,* i.v. 5 mg/m^2 suprafaţă corporală, înainte de chimioterapie şi p.o. 4 mg la 12 h, timp de 5 zile.

GRANISETRON ŞI TROPISETRON

Profil farmacologic similar cu ondansetronul.

Fgraf:

Granisetron

- *Adult,* i.v. perfuzie 3 mg în 5 min, apoi la nevoie se repetă de 1-2 ori în 24 h;
  p.o. 1mg de 1-2 ori/zi;
- *Copii* peste 2 ani, o doză unică de 0,04 mg/kg, care se poate repeta la nevoie.

Tropisetron

Adult, 5 mg i.v. perfuzie, apoi 5 mg/zi p.o. într-o priză, timp de 5 zile.

3.3.4. Antihistaminice H_1

PROMETAZINA

Str. chim: derivat fenotiazinic.

Mecanism antivomitiv: antihistaminic şi anticolinergic central, la nivelul centrului vomei şi nucleilor vestibulari.

Fter.:

- *de elecţie: în tulburări vestibulare (rău de mişcare, sindrom Ménière);*
- voma de sarcină;
- voma medicamentoasă (opioide, anestezice generale).

Ftox. şi Fepid.:

RA:

- sedare, somnolenţă pronunţată;
- efecte secundare de tip anticolinergic: uscăciunea gurii.

CI: şoferi

Fgraf.: 25 mg/o dată, de 2-3 ori/zi (p.o., rectal sau i.m.).

Copii, 0,5-1 mg/kg/zi.

(A se vedea şi la Secţiunea IX: Antialergice)

3.3.5. Parasimpatolitice

SCOPOLAMINA

Alcaloid din Hyosciamus niger.

Mecanism antivomitiv: anticolinergic central şi la nivelul centrilor vestibulari.

Fdin.:

- efecte anticolinergice;
- sedativ psihomotor;

Ftox.:

- *efecte secundare anticolinergice* (uscăciunea gurii, creşterea presiunii intraoculare);
- *sedare;*

Fter. şi Fgraf.:

- *de elecţie, profilactic, în răul de mişcare.*

Doză mică: per os, 0,1-0,5 mg/o dată, profilactic (eficacitate mai mare decât curativ); per cutan în formă de TTS (Scopoderm), aplicat după ureche, 0,5 mg/3 zile.

Fepid.:

CI: glaucom , adenom de prostată.

(A se revedea la Secţiunea III: Parasimpatolitice)

3.4. PROPULSIVE GASTROINTESTINALE (PROKINETICE)

3.4.1. Baze farmacologice

Definiţie:
Sunt medicamente care stimulează motilitatea gastro-intestinală, favorizând tranzitul normal.

Clasificare:
Funcţie de mecanism:

A - **Antagonişti dopaminici D_2**: benzamide (metoclopramid, domperidon, cisaprid, levosulpirid;

B - **Agonişti serotoninici 5-HT4** (metoclopramid, cisaprid);

C - **Parasimpatomimetice:**

C.1.- anticolinesterazice (neostigmina);

C.2.- parasimpatomimetice directe (betanecol).

Mecanisme:
Efectul prokinetic (propulsiv gastrointestinal) rezultă din următoarele mecanisme (fig. VII.7.):

- activarea directă a receptorilor colinergici muscarinici M_3, de la nivelul sinapselor neuroefectoare parasimpatice din muşchii netezi gastrointestinali (PSmim. directe: betanecol);
- inhibarea acetilcolinesterazei (enzima ce catalizează degradarea ACh), cu acumularea ACh la nivelul sinapselor neuroefectoare parasimpatice gastrointestinale (anticolinesterazice: neostigmina);
- creşterea eliberării de ACh în sinapsele neuroefectoare parasimpatice gastrointestinale, prin stimularea neuronilor motori primari din plexul mezenteric (neuroni ganglionari parasimpatici) (metolopramid, domperidon, cisaprid).

Stimularea neuronului motor primar poate fi realizată prin intervenţie la nivelul neuronilor modulatori (facilitatori sau inhibitori), astfel:

- stimularea neuronului facilitator colinergic, prin activarea receptorilor serotoninergici 5-HT_4, situaţi pe acesta, cu eliberare de ACh în sinapsa cu neuronul colinergic motor primar (agoniştii 5-HT_4: metoclopramid, cisaprid);
- blocarea efectului neuronului dopaminergic inhibitor asupra neuronului colinergic motor primar, prin blocarea receptorilor dopaminergici D_2, situaţi postsimpatic chiar pe neuronul motor (antagonişti D_2: metoclopramid, domperidon);
- deprimarea unui neuron inhibitor NANC (nonadrenergic, noncolinergic), prin blocarea receptorilor serotoninergici 5-HT_3 situaţi pe acesta (antagoniştii 5-HT_3: tip ondansetron, care prin acest mecanism prezintă efecte secundare slabe asupra motilităţii gastrointestinale).

Farmacoterapie:
Indicaţii: sindromul de hipomotilitate gastrică (întâlnit postoperator, în anorexie nervoasă, neuropatie diabetică, dispepsie), manifestat cu următoarele simptome:

- greaţă, vomă;
- reflux esofagian, pirozis;
- dispnee, durere retrosternală.

Farmacoepidemiologie: ***CI*** majoră în obstrucţie gastrointestinală mecanică;
Precauţii: postchirurgical în cazul intervenţiilor pe abdomen.

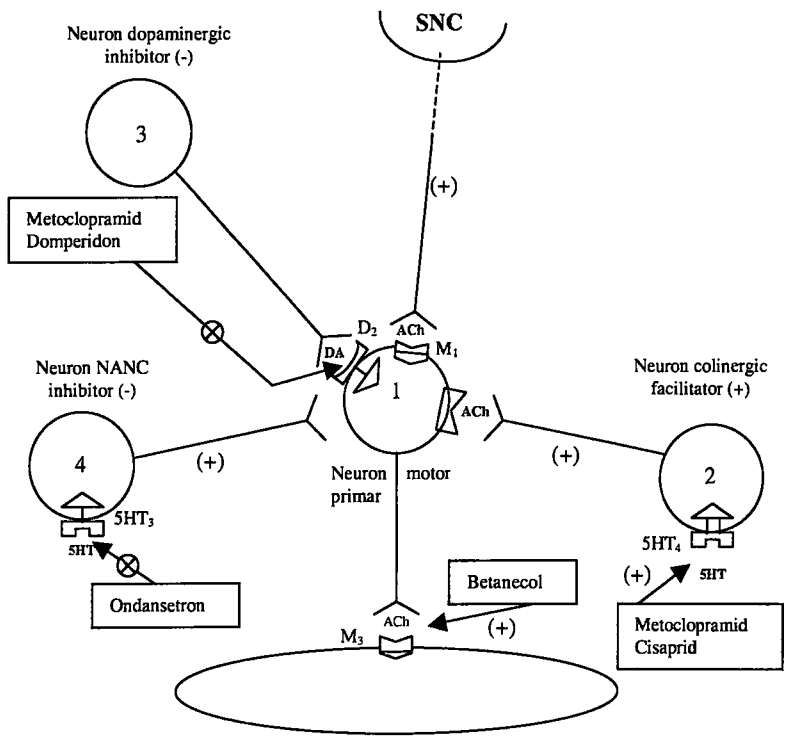


Fig VII.7. Schema modelului conceptual ce explică locurile şi mecanismele de acţiune ale prokineticelor (după Pasricha P.J., 2001, completat)

Text explicativ al Fig. VII.7.

1 = neuron motor primar (neuron ganglionar PS situat în plexul mezenteric) care, stimulat de la nivel central, descarcă ACh la nivelul sinapsei neuroefectoare PS şi activează astfel receptorii muscarinici M_3, declanşând contracţia muşchiului neted cavitar gastrointestinal;
Activitatea neuronului motor primar (1) este modulată de diferiţi alţi neuroni:

2 = neuron colinergic cu funcţie facilitatoare asupra neuronului motor (1), prin descărcare de ACh ce activează receptorii colinergici situaţi pe neuronul motor şi facilitează eliberarea de ACh de către acesta;
5-HT activează receptorii 5-HT_4 situaţi pe neuronul (2) şi stimulează activitatea acetui neuron;

3 = neuron dopaminergic cu funcţie inhibitoare asupra neuronului motor (1), prin descărcare de DA ce acţionează asupra receptorilor dopaminergici D_2 situaţi pe neuronul motor şi inhibă eliberarea de ACh de către acesta;

4 = neuron nonadrenergic noncolinergic (NANC) cu funcţie inhibitorie asupra neuronului motor (1);
5-HT activează receptorii 5-HT_3 de pe neuronul NANC (4) şi potenţează funcţia inhibitorie a acestui neuron.

Medicamentele prokinetice acţionează în acest teritoriu:

- Medicametele agonişti ai receptorilor serotoninergici 5-HT_4 (metoclopramid şi cisaprid) acţionează în sens activator, ca şi 5-HT, facilitând eliberarea de ACh în transmisia colinergică principală (efect prokinetic);
- Medicamentele antagonişti ai receptorilor D_2 (metoclopramid şi domperidon) blochează controlul inhibitor al DA asupra neuronului motor, rezultatul fiind exacerbarea transmisiei colinergice principale (efect prokinetic);
- Medicamentele antagonişti ai receptorilor serotoninergici 5-HT_3 (tip ondansetron) blochează acţiunea 5-HT asupra receptorilor 5-HT_3 şi eliberarea mediatorului neuronului inhibitor NANC, scoţând astfel neuronul motor de sub controlul inhibitor al acestuia, rezultatul constând în revigorarea transmisiei colinergice principale (efecte secundare de tip prokinetic).

3.4.2. Antagonişti D_2

Benzamide: metoclopramid, domperidon, cisaprid, levosulpirid.

METOCLOPRAMID ŞI DOMPERIDON

(A se vedea la: Antivomitive, punctual 3.3.2.2.)

3.4.3. Agonişti 5-HT_4

Benzamide: metoclopramid, cisaprid.

CISAPRID

Mecanism: Este agonist 5-HT_4.
Fdin. şi Fter.: Prokinetic ca metoclopramida.
În plus, stimulează şi motilitatea colonului (creşte eliberarea de ACh la nivelul plexului mienteric).
Acţiunea este utilă în: *constipaţia cronică idiopatică şi hipomotilitatea colonului, la bolnavi cu leziuni medulare.*
Nu este utilizat ca antiemetic.
Fgraf.: 10 mg de 3 ori/zi.
Ftox.: RA grave la nivel SNC (cefalee, confuzii) şi cardiovascular (tahicardie şi fibrilaţie ventriculară) cu efect letal, manifestate în special la asocierea cisapridului cu medicamente inhibitoare ale citocromului P450 izoforma CYP3A4 (de ex. macrolide ca eritromicina şi claritromicina, antifungice ca fluconazol şi ketoconazol, anti HIV ca indinavir).
Atenţie! Datorită RA, ANM din România a *retras autorizaţiile de punere pe piaţă* a tuturor produselor medicamentoase de uz uman conţinând cisaprid (Bul. Inform. al ANM, nr. 1 (9), 2001.

3.4.3. *Parasimpatomimetice*

(A se revedea la Secţiunea III: Parasimpatomimetice)

Fter.:
Indicaţii:
- atonie, distensie abdominală, ileus paralitic postoperator;
- hipotonia vezicii urinare, postoperator şi postpartum.

Ftox. şi Fepid.: RA frecvente. CI numeroase.
Clasificare:
- Anticolinesterazice: **neostigmina;**
- Parasimpatomimetice directe: **betanecol.**

3.5. REGLATOARE ALE MOTILITĂŢII GASTROINTESTINALE

TRIMEBUTIN

Fcin.: absorbţie p.o. bună; eliminare predominant urinară (70% în 24h).
Mecanism: agonist enkefalinergic asupra receptorilor excitatori şi inhibitori gastrointestinali.

Fdin.:
Reglator al motilităţii gastrointestinale, acţionând ca:
- stimulator în hipomotilitate;
- relaxant, spasmolitic, în hipermotilitate.

Restabileşte motilitatea fiziologică în tulburările de motilitate gastrointestinală din bolile digestive funcţionale.
Ftox.: rar, RA cutanate.
Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii:
- sindrom de colon iritabil;
- tulburări digestive funcţionale (spasme, crampe şi dureri abdominale, diaree, constipaţie, balonări);
- la copii (din prima săptămână de viaţă), în colici, abdomen dureros cronic, tulburări de tranzit intestinal (diaree, constipaţie).

Posologie p.o.: adulţi, 100-200 mg de 3 ori/zi, în comprimate sau suspensie;
copii,1ml suspensie (= 5 mg/kg/zi divizat în 2-3 prize).

4. ANTIDIAREICE ŞI ANTIINFLAMATOARE INTESTINALE

4.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE ŞI FARMACOLOGICE

4.1.1. Baze fiziopatologice

4.1.1.1. Diareea

Diareea constă în scaune (eliminare de materii fecale) cu consistenţă scăzută (moi sau apoase), consecinţă a: tranzitului intestinal accelerat şi/sau hipersecreţiei gastrointestinale, datorate iritaţiei mucoasei şi stimulării terminaţiilor parasimpatice vagale şi plexurilor intramurale.
Diareea reprezintă manifestarea clinică a dezechilibrului fiziopatologic între cantitatea de apă şi electroliţi secretată digestiv şi cantitatea absorbită.
Cauze:
- dereglări neurohumorale (sindrom "dumping" = sindrom de ansă aferentă);
- malabsorbţie;
- conţinut intestinal iritant;
- digestie incompletă cu dispepsie, datorată insuficienţei secretorii gastrice, intestinale sau/şi pancreatice;
- inflamaţii (enterocolită, apendicită);
- dismicrobism intestinal, provocat de tratamentul cu antibiotice cu spectru larg (tetraciclină, cloramfenicol);
- infecţii digestive microbiene, virotice, parazitare (toxiinfecţii alimentare, dizenterie, giardioză, etc.).

Diareea la sugar şi copilul mic până la 2 ani: în medie 3 episoade diareice/an.
Forme de diaree:
- diaree acută apoasă;
- diaree persistentă sau cronică (durata peste 3 săptămâni).

Consecinţa majoră a diareei: deshidratarea, care poate fi gravă şi chiar letală în diareea apoasă acută prelungită, în special la copii şi vârstnici.

4.1.1.2. Diareea cronică

Diareea cronică reprezintă un sindrom manifestat prin scaune cu un conţinut scăzut, în număr de mai mult de 3 scaune pe zi, în cantităţi totale de peste 200 g şi cu durată peste 3 săptămâni la adulţi şi 4 săptămâni la copii. Diareea cronică este însoţită de crampe intestinale şi/sau dureri şi senzaţie imperioasă de defecaţie.

Diareea cronică se diferenţiază de *pseudodiaree* care este caracterizată prin mai multe scaune pe zi, dar în cantitate totală normală (ce nu depăşeşte 200 g în total) şi care însoţeşte în special sindromul de colon iritabil.

Clasificarea diareilor cronice din punct de vedere fiziopatologic şi clinic: (după Oproiu Al., 2000):

- diaree osmotică sau malabsortivă;
- diaree secretorie;
- diaree prin tulburări de motilitate;
- diaree prin leziuni inflamatorii ale mucoasei;
- diaree secundară creşterii presiunii hidrostatice în circulaţia sanguină la nivelul mucoaselor şi/sau stazei limfatice.

Diareea secretorie şi diareea prin leziuni inflamatorii ale mucoasei pot avea şi etiopatogenie microbiană.

➢ **Diareea secretorie** poate fi provăcată de enterotoxine bacteriene, precum şi de subtanţele endogene intestinal active, în concentraţii crescute peste normal.

Substanţele endogene intestinal active care pot declanşa diaree secretorie sunt:

- polipeptide neurocrine, endocrine şi paracrine (secretina, glucagon, VIP, substanţa P, neurotensina, serotonina);
- mediatorii inflamaţiei (PGE_2, PGI_2, $PGF_{2\alpha}$, bradichinina, radicalii liberi ai oxigenului);
- acizi biliari (diaree coleretică) şi acizi graşi (diaree hidroxiacidă).

PGE_2 şi $PGF_{2\alpha}$ sunt prostaglandine ce intervin în transportul apei şi electroliţilor, la nivelul pereţilor intestinali.

Enterotoxinele se fixează pe receptorii specifici ai membranei apicale şi activează fie adenilatciclaza, fie guanilatciclaza, crescând astfel concentraţiile de mesageri secunzi AMPc şi respectiv GMPc. AMPc şi GMPc declanşează mecanismul secreţiei de apă şi electroliţi în lumenul intestinal (deschiderea canalelor de clor de pe membrana apicală, stimularea cotransportului de $2Cl^-$ cu Na^+ - K^+ şi cu un echivalent osmotic de H_2O, precum şi inhibarea absorbţiei de Na^+ şi Cl^-).

- Bacterii ale căror enterotoxine declanşează diaree secretorie, prin creşterea AMPc, sunt: Campylobacter jejunii, E. coli enterotoxinogen (toxină termolabilă), Vibrio cholerae.
- Bacterii ale căror enterotoxine declanşează diaree secretorie, prin creşterea GMPc, sunt: E. coli (toxină termostabilă), Clostridium difficile, Klebsiela pneumoniae, Yersinia enterocolitica.

➢ **Diareea prin leziuni intestinale inflamatorii** conţine exudat de plasmă, leucocite şi sânge. Este provocată de:

- infecţiile intestinale cu microbi enteroinvazivi (Campylobacter jejunii, E. coli enteropatogen, Salmonella, Schigella, Yersinia enterocolitica) şi cu protozoare enteroinvazive (Entamoeba histolitica);
- afecţiuni intestinale inflamatorii cronice (rectocolita ulcero-hemoragică, boala Crohn).

4.1.2. Definiţie

Antidiareicele reduc consistenţa scăzută, volumul şi numărul scaunelor.

4.1.3. Clasificare

Funcţie de locul şi mecanismul de acţiune:

A. - ANTIDIAREICE SIMPTOMATIC-PATOGENICE
  1. - Antipropulsive şi antisecretoare opioidergice;
  2. - Antipropulsive parasimpatolitice (Anticolinergice); (Secţiunea III: PSlitice);
  3. - Adsorbante şi protectoare (săruri de calciu, săruri de bismut, caolin, diosmectita, pectine);
  4. - Astringente (derivaţi de acid tanic: tanalbin, tanigen, tanoform);
  5. - Antiinflamatoare intestinale
     - derivaţi de acid aminosalicilic (mesalazina = 5-ASA, sulfasalazina = salazosulfapiridina, olsalazina);
     - corticosteroizi locali (budesonid).

B. - ANTIDIAREICE DE SUBSTITUŢIE
  1. - Soluţii de electroliţi, pentru rehidratare;
  2. - Enzime digestive (gastrice, intestinale, pancreatice);
  3. - Microorganisme antidiareice, sintetizatoare de acid lactic (Lactobacillus acidophilus, L. casei, Saccharomyces boulardi).

C. - ANTIDIAREICE ETIOTROPE

Antiinfecţioase şi antiparazitare intestinale:
- antibiotice (nistatina, natamicina, colistina, rifaximin);
- chimioterapice (furazolizadon, nifuroxazid, clorchinaldol, tiliquinol, tilbroquinol).

(A se vedea la Secţiunile XVII- XIX)

A.1. - ANTIPROPULSIVE ŞI ANTISECRETOARE OPIOIDERGICE:
  A.1.1. - antipropulsive (agonişti ai receptorilor opioizi μ periferici intestinali): opiu, codeină, difenoxilat, difenoxin, loperamid;
  A.1.2. - antisecretoare (inhibitor selectiv al enkefalinazei intestinale): acetorfan.

4.1.4. Farmacoterapie

4.1.4.1. Tratamentul diareei acute

Constă în:
- tratamentul de urgenţă al pierderilor de apă şi electroliţi, prin rehidratare cu soluţii de electroliţi, pe cale orală sau parenterală (în cazuri grave, în spital); dietă fără solide şi lapte; la sugar se menţine alăptatul la sân;
- tratament antidiareic medicamentos simptomatic-patogenic sau etiologic, în cazuri grave şi cu durată peste 24 ore.

4.1.4.2. Tratamentul diareei cronice

Constă în:
- corectarea dezechilibrului hidroelectrolitic şi acidobazic;
- tratament antidiareic medicamentos patogenic sau etiologic.

Corectarea dezechilibrului hidroelectrolitic şi acidobazic reprezintă o urgenţă în caz de semne de deshidratare (pierdere peste 1l/24 h) şi se realizează prin rehidratare cu soluţii de electroliţi şi glucoză, pe cale i.v.sau per os.

Tratamentul antidiareic fiziopatogenic de electie în diareea cronică este reprezentat de:
- antipropulsive opioidergice (loperamid, difenoxilat), în scopul reducerii numărului de scaune;
- adsorbante şi protectoare (diosmectita) pentru creşterea consistenţei scaunului.

Tratamentul fiziopatogenic al diareilor cronice secretorii poate cuprinde şi alte medicamente ce reduc secreţia intestinală prin diverse mecanisme.

De ex.:
- antiinflamatoare ce inhibă biosinteza prostaglandinelor (acidul acetilsalicilic, indometacină);
- agonişti alfa-2 adrenergici ce favorizează absorbţia de Na^+Cl^- (clonidina), în diaree secretorie de cauză necunoscută;
- analogi ai somatostatinei ce inhibă secreţia endocrină şi exocrină gastroenteropancreatică (octreotid), de elecţie în gastrinom, vipom etc.

Tratamentul etiologic în diareea cronică infecţioasă (semne: febră, frison, scaune cu mucus, sânge şi puroi) trebuie început înainte de rezultatul coproculturii şi antibiogramei, empiric, cu chimioterapie antimicrobiană din clasa fluorochinolone (ciprofloxacină, norfloxacină).

4.1.4.3. Medicaţie de elecţie

Tratamentul fiziopatogenic al diareii:
- diareea cronică şi diaree acută, cu fiziopatogenie de hiperfuncţie intestinală motorie şi secretorie (fără simptomatologie de diaree infecţioasă): antipropulsive opioidergice (t-ra Davila, codeină, difenoxilat, difenoxin, loperamid, acetorfan);
- diaree de putrefacţie: săruri de bismut;
- diaree de fermentaţie: săruri de calciu;
- profilaxia dismicrobismului secundar antibioterapiei: Saccharomyces boulardi;
- sindromul diareic hemoragic, din rectocolita hemoragică (colita ulceroasă): antiinflamatoare intestinale (sulfasalazina, mesalazina; corticosteroizi);

Tratamentul etiologic al diareei de cauză infecţioasă sau parazitară (după diagnosticul bacteriologic sau parazitologic):
- în diaree cu Campylobacter jejunii: eritromicină, 2-4 g/24 h;
- în dizenterie: ampicilină, cotrimoxazol;
- în infecţii cu Giardia: metronidazol 2g/zi x 3 zile; tinidazol 2g/o doză unică; mepacrină.

4.1.5. Farmacoepidemiologie

CI:

Este *contraindicată administrarea antipropulsivelor* (opioide, parasimpatolitice) în următoarele cazuri de diaree acută:
- enterite infecţioase (cu E. coli, Salmonella, Shigella, etc.) întrucât prelungesc stagnarea microorganismelor, în intestin şi febra;
- diaree provocată de tratamentul cu antibiotice cu spectru larg, întrucât pot provoca efecte toxice.

4.2. ANTIDIAREICE SIMPTOMATIC - PATOGENICE

4.2.1. Antipropulsive şi antisecretoare opioidergice

4.2.1.1. Antipropulsive opioidergice (agonişti ai receptorilor opioizi intestinali)

Reprezentanţi: opiu, codeină, difenoxilat, difenoxim, loperamid.

Mecanism: agonist la nivelul receptorilor opioizi de tip μ, de la nivelul plexului mezenteric şi musculaturii netede intestinale (activaţi fiziologic de enkefaline), la doze subanalgezice.

Farmacoterapie:

Indicaţie în diaree (cronică sau acută) fără semne de infecţie microbiană sau infestare parazitară.

Farmacotoxicologie:
- Risc de abuz cu instalarea toleranţei şi farmacodependenţei la tratament prelungit sau repetat frecvent. *Excepţie loperamid* (deoarece nu traversează bariera hematoencefalică);
- Constipaţie sau megacolon toxic (dilataţia toxică a colonului cu precădere în colita ulcerohemoragică), ca urmare a exacerbării efectului antipropulsiv, în caz de tratament cu doze mari sau/şi prelungit peste câteva zile (3-7 zile).

(A se vedea la Secţiunea I: Analgezice morfinomimetice)

OPIU

Fdin.: (la nivelul aparatului digestiv)
- creşte tonusul muşchilor netezi;
- contractă sfincterele (pilor, ileocecal, anal);
- reduce peristaltismul stomacului şi intestinului (mai intens al colonului);
- stimulează absorbţia electroliţilor şi a apei şi diminuă secreţiile (gastrică, pancreatică şi biliară);
- deprimă reflexul anal de defecaţie (inhibiţie centrală).

Ftox.: *risc de abuz, la repetare.*

Fgraf.(p.o.):
- Magistral: forme farmaceutice cu pulbere (10 - 20 mg), extract uscat (5 -10 mg) sau tinctură 1% (0,1-0,2 ml o dată);
- *T-ra Davila* (t-ră de opiu diluată), 2 -5 picături/o dată de 3-4 ori/zi.

CODEINA

Ftox.: *risc de farmacodependenţă, la tratament prelungit sau repetat.*

Atenţie! Nu este indicată în tratament îndelungat.

Fgraf.(p.o.):

Magistral, singură sau asociată cu antidiareice neopioide; doza 15mg/o dată x3-4/zi.

DIFENOXILAT

Str. chim.: piperidinică apropiată de petidină (meperidină).

Ftox. şi Fepid.: *Atenţie! Farmacodependenţă de tip morfinic, la administrare de doze mari repetate îndelungat.*

CI în insuficienţă hepatică şi icter (biotransformare hepatică, la metabolitul activ difenoxin).

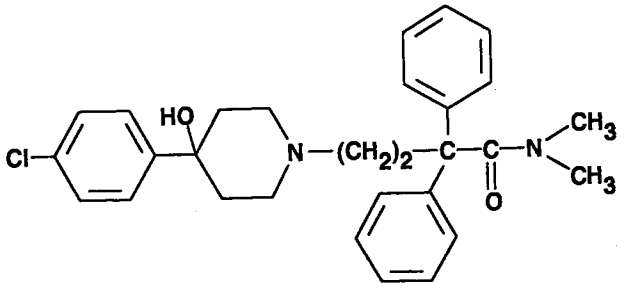
Fgraf. (p.o.): iniţial 10 mg, apoi câte 5 mg, repetat la 6 ore (max. 2 zile în diaree acută şi 10 zile în diaree cronică).

DIFENOXIN

Este metabolitul activ al difenoxilatului.

Avantaj: eficacitate antidiareică superioară (de 5 ori > faţă de difenoxilat; de 100 ori > faţă de codeina).

Fgraf. (p.o.): iniţial 2 mg, apoi câte 1mg repetat la 6 ore (max 8g/zi).



Loperamid

Fig.VII.8. Structura chimică a medicamentului antidiareic, antipropulsiv opioidergic: loperamid

LOPERAMID

Str. chim.: piperidinică.

Fdin. şi Ftox.:

Avantaje:

- *Potenţialul de farmacodependenţă neevidenţiat* (nu are efecte centrale);
- Efect antidiareic mai puternic şi prelungit, comparativ cu codeina;
- Potenţa este mare; dozele eficace echiactive sunt următoarele: 1 mg difenoxim = 2 mg loperamid = 5 mg difenoxilat = 30 mg codeină fosfat.

Fcin.:

- p.o., Bd. sub 50% (cca.40%), datorită unui coeficient de absorbţie scăzut şi efectului primului pasaj hepatic;
- C plasm. max. se atinge lent (după 2 ½ h, formele lichide şi după 5h, formele solide);
- *nu traversează bariera hematoencefalică* şi în consecinţă nu are efecte la nivel SNC;
- biotransformare hepatică (cca 1/3), cu excreţie biliară;
- eliminare prin scaun majoritară (cca. 90%) şi renală (10%, din care nebiotransformat numai 1%);
- T ½ este lung (îm medie cca. 11 h la administrare în doză unică şi cca 16 h, la administrare repetată), ceea ce conferă durată prelungită de acţiune (comparativ ce celelalte antidiareice opioidergice):

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţii: diaree cronică şi acută (fără semne de infecţie sau infestaţie intestinală).

Posologie:

- Diaree acută:
  Adulţi, iniţial 4 mg, apoi câte 2 mg repetat după fiecare scaun diareic (max. 16 mg/zi);
  Copii, 6-12 ani, iniţial 2 mg, apoi câte 1 mg (max. 4 mg/zi la 6-8 ani şi 6 mg/zi la 9-12 ani).
- Diaree cronică: adulţi, 2 mg de 1-3 ori/zi; copii (peste 8 ani), 1 mg de 1-2 ori/zi.

4.2.1.2. Antisecretoare opioidergice (Inhibitori ai enkefalinazelor intestinale)

Reprezentanţi: Acetorfan (capul de serie)

ACETORFAN

Sin: racecadotril

Mecanism: inhibă enkefalinazele intestinale şi creşte nivelul local al enkefalinelor; enkefalinele activează receptorii intestinali opioizi de tip μ şi δ, inducând efectul antisecretor antidiareic.

Acest mecanism opioid indirect conferă o acţiune relativ specifică antisecretoare.

Fdin.:

Selectiv inhibitor al secreţiei intestinale.

4.2.2. Adsorbante şi protectoare

Reprezentanţi: săruri de bismut (subsalicilat de bismut), săruri de calciu (carbonat de calciu), caolin, diosmectita (aluminosilicat natural), pectine.

SĂRURI DE BISMUT

Reprezentant: subsalicilat de bismut.

Fcin. (p.o.):

- salicilatul se absoarbe complet;
- bismutul se absoarbe în cantităţi foarte mici, decelabile în plasmă şi urină, exclusiv după tratament prelungit, cu doze mari.

Fdin.:

Efect antidiareic prin mecanism complex:

- adsorbant al toxinelor microbiene;
- acţiune bactericidă faţă de Campylobacter pylorii şi C. jejunii;
- acţiune antiinflamatoare (prin salicilat).

Fter.:

Indicaţii:

- de elecţie în *diaree de putrefacţie* şi diareea călătorului;
- în triterapia ulcerului cu HP pozitiv.

Ftox. şi Fepid.:

Efecte toxice: stomatită, *encefalopatie,* la doze mari (1 -10g/zi), repetate, timp lung (peste 10 zile); regresează lent, în o lună de la încetarea tratamentului.

Sulfura de bismut (formată cu H_2S intestinal) colorează fecalele şi limba în negru.

CI: insuficienţă renală gravă.

Fgraf. (p.o.): pe stomacul gol, cu ½ h înainte de masă, aprox. 250 mg o dată, repetat de 2 ori/zi (dimineaţa şi seara) sau aprox. 500 mg într-o priză unică zilnică.

Limitele posologice maxime sunt: max. 4 g/zi cu durată limitată de timp; max. 1-2 luni, la doze eficace mici.

SĂRURI DE CALCIU

Reprezentant: carbonat de calciu.

Fter.: indicaţie: în *diaree de fermentaţie.*

Fgraf.: 2-10g/zi, timp limitat (pentru a preveni efectul rebound acid).

C.I.: insuficienţă renală gravă.

DIOSMECTITA

Str.chim.: aluminosilicat natural.
Prop.fiz.: diosmectită dioctaedrică
Fdin.:
- capacitate mare de acoperire a mucoasei intestinale (datorită structurii dioctaedrice laminare şi vâscozităţii ridicate);
- adsorbţia gazelor, compuşilor iritanţi, toxinelor microbiene, acizilor biliari, etc.;
- mucoprotecţie activă (creşterea cantităţii şi vâscozităţii mucusului protector, cu întărirea rezistenţei barierei de mucus de la suprafaţa luminară a enterocitelor);
- reducerea hipersensibilităţii mucoasei intestinale.

Ftox.: RA: rar, constipaţie (care dispare după reducerea dozei la ½);
Avantaje:
- absenţa reacţiilor adverse;
- normalizarea tranzitului fără influenţarea tonusului şi peristaltismului intestinal.

Fter.:
Indicaţii:
- diaree acută şi cronică, forme uşoare şi medii, la adult;
- diareea acută a copilului (*din prima zi de viaţă*);
- sindromul colonului iritabil.

Fgraf.: plicuri a câte 3 g diosmectită; 1 plic se suspendă în 1/2 pahar cu apă.
• Diaree
Adult, 3 plicuri/zi;
Copii 0-1 an, 1 plic/zi; copii 1-2 ani, 1-2 plicuri/zi; copii peste 2 ani, 2-3 plicurui/zi.
• Sindromul colonului iritabil, 3 plicuri/zi, 1 săptămână, apoi 2 plicuri/zi, 3 săptămâni; cura se poate relua la nevoie.
Atenţie! Tratamentul cu suspensia de diosmectită nu poate înlocui rehidratarea.
Precauţie: pentru evitarea interacţiunilor cu alte medicamente, acestea se administrează cu minim 1 oră înainte de diosmectită.

4.2.3. Astringente

Reprezentanţi: tanat de albumină (tanalbin)

TANAT DE ALBUMINĂ

Fcin. şi Fdin.:
- la pH-ul acid gastric, eliberează acidul tanic, hidrosolubil, dar neabsorbabil;
- la pH-ul neutru, în colon, acidul tanic precipită cu mucusul de la suprafaţa mucoasei, manifestându-şi astfel efectul astringent asupra mucoasei.

Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii:
a) ca antidiareic, preferat la copii;
b) în intoxicaţii cu metale grele şi alcaloizi.
Posologie p.o.:
Adult, 500-1000 mg/o dată, repetat la 1-2 ore;
Copii după 3 luni, 125-1000 mg de 3-6 ori/zi, în supă.

4.2.4. Antiinflamatoare intestinale

Clasificare:
- corticosteroizi (budesonid);
- derivaţi de acid aminosalicilic (mesalazina, sulfasalazina, olsalazina).

Indicaţii de elecţie în boli inflamatorii intestinale: colita ulceroasă, boala Crohn.

SULFASALAZINA (SALAZOSULFAPIRIDINA)

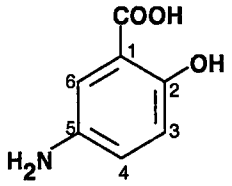
Str.chim.: acid 5-aminosalicilic şi sulfapiridină unite prin legătură diazo.
Fcin.:
- Absorbţie digestivă redusă (cca. 15%), în intestinul subţire.
- Biotransformare: în colon, sub acţiunea enzimelor bacteriene, la acid 5-aminosalicilic şi sulfapiridină (sulfonamidă antibacteriană).
- Sulfapiridina se absoarbe aproape complet; este biotransformată hepatic şi eliminată renal.
- 5-ASA este absorbit puţin la nivelul colonului, unde este eliberat şi majoritatea cantităţii rămâne în colon, în contact cu mucoasa;
- 5-ASA neabsorbit la nivelul colonului este eliminat netransformat prin scaun;
- Sulfasalazina absorbită la nivelul intestinului subţire este eliminată prin bilă majoritar şi renal (cca. 1/5).

Fdin.: Acidul 5-aminosalicilic (5-ASA) este metabolitul activ, responsabil de efectul terapeutic.
Ftox.: Sulfapiridina este responsabilă de efectele adverse.
- RA frecvente (cca.80%): asupra funcţiilor genitale masculine (oligospermie cu infertilitate reversibilă).
- RA (relativ frecvente): cefalee, insomnie, greaţă, hiposalivaţie.
- RA (rare): reacţii alergice, de sensibilizare la sulfonamidă (sulfapiridina) şi la salicilaţi (5-ASA), manifestate prin erupţii cutanate, artralgii, febră, tulburări hematologice.
- RA la nivel SNC: ameţeli, tinitus, neuropatie periferică, meningită aseptică.
- RA hematologice: depresie medulară cu leucopenie, agranulocitoză, trombocitopenie.
- RA idiosincrazice, în caz de enzimopatie cu deficit de G-6-PDH (anemie hemolitică).
- RA cutanate: piele galbenă, urticarie, eritem multiform, dermatită exfoliativă, sindrom Lyell, fotosensibilitate.

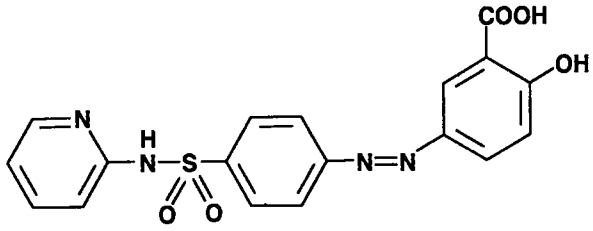
Fepid.:
Precauţii: monitorizarea funcţiei hepatice sau renale.
Fter.:
Indicaţii:
a) Colopatii acute şi cronice, colita ulceroasă forme uşoare şi medii, boala Crohn (cu localizare în colon);
b) Poliartrita reumatoidă.
În forme grave se asociază cu glucocorticosteroizi.
Fgraf.:
Căi de administrare:
- p.o. în forme farmaceutice enterosolubile (care eliberează sulfasalazina la nivelul colonului);
- rectal, clisme (în cazul localizării joase) sau supozitoare (în rectite).

Posologie p.o. (în bolile inflamatorii intestinale):
• Atacuri acute
Adulţi, 1-2g de 3-4 ori/zi;
Copii, 40-60 mg/kg/zi fracţionat în 3-6 prize;
• Profilaxia recăderilor
Adulţi, 1 g de 3-4 ori/zi;
Copii, 20-30 mg/kg/zi în 3-6 prize.

Derivaţi de acid 5-aminosalicilic (5-ASA)



Mesalazina (mesalamina = 5-ASA)



Sulfasalazina

Fig. VII.9. Structurile chimice ale unor antiinflamatoare intestinale

MESALAZINA (ACID 5-AMINOSALICILIC = 5-ASA)

Fcin.:
Absorbţie digestivă: rapidă şi completă, înainte de atingerea colonului.
Fdin.:
Efectul antiinflamator este rezultatul unor mecanisme complexe:
- inhibarea cicloxigenazei (COX) şi ca urmare blocarea sintezei de prostaglandine proinflamatorii (PGE_2, PGI_2) şi biosintezei de tromboxan proagregant plachetar (TXA_2);
- inhibarea producerii citochinelor (IL-1, IL-2, IFN-γ);
- inhibarea producerii de radicali liberi ai oxigenului ($O_2^{\cdot}$, HOCl).

Ftox. şi Fepid.:
Potenţial farmacotoxicologic redus faţă de sulfasalazină.
RA (rar): cefalee, greaţă, vomă, dureri abdominale; reacţii alergice la acidul salicilic şi derivaţii acestuia.

CI: tulburări hepatice şi renale grave; diateză hemoragică; ulcer gastroduodenal.
Precauţii: înainte şi pe parcursul tratamentului, periodic, monitorizarea funcţiilor hepatică şi renală, precum şi a hemoleucogramei.
Fter. şi Fgraf.:
Indicaţii: colită ulceroasă uşoară şi moderată; boala Crohn.
Posologie: p.o. înaintea meselor, cu o oră.
• În stări acute
- p.o., 500 mg de 3 ori/zi, dimineaţa, la prânz şi seara;
- rectal, 500 mg de 2 ori/zi, dimineaţa şi seara.
• Terapia de întreţinere
- p.o., 250 mg de 3 ori/zi, dimineaţa, la prânz şi seara;
- rectal, 250 mg de 3 ori/zi.

Fgraf.: Forme farmaceutice *enterosolubile,* ce eliberează mesalazina la nivelul ileonului terminal şi colonului, de unde absorbţia este parţială.

BUDESONID

Fdin.: afinitate pentru receptorii glucocorticoizilor, de aproximativ 15 ori mai mare, comparativ cu prednisonul.
Ftox. şi Fepid.: RA, CI şi precauţiile cunoscute pentru glucocorticoizi, la administrare sistemică. (a se vedea la Secţiunea XII: Glucocorticosteroizi).
Fter. şi Fgraf.:
Indicaţie: colita ulceroasă, maladia Crohn.
Posologie p.o. (înaintea meselor): inducţia remisiunilor 9 mg/zi într-o priză dimineaţa sau în 2 prize, dimineaţa şi după-amiaza, 2 luni; menţinerea remisiunilor, 6 mg/zi dimineaţa; rectal în clisme, 2 mg/100ml.

4.3. ANTIDIAREICE DE SUBSTITUŢIE

4.3.1. Soluţii pentru rehidratare

OMS recomandă formula: NaCl 3,5 g, KCl 1,5 g, citrat trisodic 2,9 g, glucoză 20 g la 1 litru H_2O (90 mmoli Na^+, 20 mmoli K^+, 80 mmoli Cl^-, 30 mmoli citrat).
Se bea în cantităţi mici, frecvent, un volum egal cu volumul pierdut prin scaun.
În general se administrază oral: 50 ml soluţie/kg, în deshidratare uşoară şi 80 ml soluţie/kg, în deshidratare medie.
În cazuri grave şi când nu se poate face administrare orală, se face rehidratare parenterală, i.v., cu soluţie Ringer.

4.3.2. Antidiareice - microorganisme

Microorganisme sintetizatoare de acid lactic:
- Lactobacillus acidophilus şi Lactobacillus casei;
- Saccharomyces boulardi

Fter.: indicaţie în *profilaxia dismicrobismului secundar antibioterapiei şi refacerea florei intestinale după tratamentul cu antibiotice.*

Fdin.:

L. acidophilus şi L. casei acidifică conţinutul intestinal şi astfel inhibă multiplicarea microorganismelor de putrefacţie.

Saccharomyces boulardi inhibă multiplicarea multor bacterii precum şi a Candidei albicans. Sintetizează vitamine din grupul B (B_1, B_2, B_6), acid pantotenic, acid nicotinic.

5. LAXATIVE - PURGATIVE ŞI ANTIFLATULENTE

5. 1. LAXATIVE - PURGATIVE

5.1.1. Baze fiziopatologice şi farmacologice

5.1.1.1. Baze fiziopatologice

5.1.1.1.1. Funcţia motorie intestinală

Este asigurată de activitate motorie a muşchilor netezi intestinali, reglată de :

- SNV (plexurile intramurale şi sinapsele neuro - efectoare):
  - parasimpatic (----> stimularea muşchilor cavitari şi relaxarea sfincterelor);
  - simpatic (----> relaxarea muşchilor cavitari şi contracţia sfincterelor);
- Mecanisme nervoase reflexe;
- Conţinutul intestinal (volum, compoziţie şi consistenţă) ----> influenţează baro- şi chemoreceptorii.

Defecaţia: Este asigurată prin mecanism reflex (pe calea parasimpaticului sacrat) şi voluntar.

Normal: intestinul subţire este evacuat la 6 -8 h, de la ingestia alimentelor; resturile digestive ajung în rect după 20 - 24 h, de la ingestie.

5.1.1.1.2. Constipaţia

Este un sindrom manifestat prin întârzierea tranzitului intestinal, cu scaune la intervale mai mari faţă de normal (1-2/săptămână), fecale cu consistenţă crescută şi dificultate de defecaţie.

Fiziopatogenia constipaţiei: hipotonia cu hipokinezia colonului sau invers hipertonia spastică a colonului şi/sau tulburări de defecaţie.

Cauzele constipaţiei pot fi diverse:

a) Funcţionale:
- pasagere (alimentaţie fără fibre vegetale şi cu puţine rezidii);
- habituale (lipsa educaţiei în sensul formării reflexului pentru scaun regulat, distonii neurovegetative cu predominanţă simpatică);
- constipaţia rectală (consecinţa neevacuării scaunului atunci când resturile alimentare trec din sigmoid în rect şi prin stimularea baroreceptorilor se manifestă reflexul rectal de defecaţie; în timp reflexul de defecare se atenuează şi constipaţia devine cronică);

b) Leziuni ale plexului mezenteric (congenitale sau dobândite);

c) Mecanice (tumori, stenoze, malformaţii congenitale la nivelul sigmoidului).

Clasificarea etiologică a constipaţiei (C):
- C de etiopatogenie cunoscută (C este un simptom al unei afecţiuni cunoscute);
- C idiopatică (habituală).

Constipaţia cronică antrenează alte tulburări:
- hemoroizi dureroşi (inflamaţia venelor hemoroidale);
- fisuri rectale sau anale cu sângerări;
- astenie (consecinţa absorbţiei toxinelor colibacilare, datorită stagnării în intestin).

Epidemiologie: Constipaţia devine semnificativă statistic la vârste peste 65 ani (5-7%). Este mai frecventă la femei comparativ cu bărbaţii.

5.1.1.2. Farmacodinamie

Definiţie:

Laxativele şi purgativele sunt medicamente cu acţiune locală la nivelul intestinului, utile în tratamentul constipaţiei.

Laxativele produc un scun normal, ca aspect şi consistenţă. Latenţa = 8 - 12 h.

Purgativele provoacă eliminarea întregului conţinut intestinal, prin mai multe scaune repetate (solide, semisolide, apoi apoase); Latenţa = 2-6 h. După efectul purgativ (golirea completă a intestinului) urmează 1-3 zile fără scaun.

Unele purgative sunt laxative la doze mici.

Mecanisme de acţiune:
- Accelerarea motilităţii gastrointestinale, prin stimularea chemo- sau baroreceptorilor (direct sau prin mărirea volumului conţinutului intestinal);
- Fluidificarea conţinutului intestinal, prin:
  - creşterea secreţiei active a electroliţilor şi apei, în lumenul intestinal;
  - antrenarea şi reţinerea apei în intestin, prin forţe osmotice sau hidrofile;
- Lubrefierea mucoasei intestinale şi înmuierea scaunului;
- Intervenţia prin hormoni digestivi (ex. colecistochinina).

Clasificare, după mecanismul acţiunii:

A) *Laxative de volum* (măresc volumul conţinutului intestinal):
- Substanţe mucilaginoase, polizaharide nedigerabile, naturale şi sintetice (agar-agar din algele Gelidium, mucilag din alga Carrageen, seminţe de in, ispagula = seminţe de Psylla, metilceluloză, carboximetilceluloză);
- Fibre vegetale nedigerabile (triticum = tărâţe de grâu);

B) *Purgative osmotice* (fluidifică şi cresc volumul conţinutului):
- Saline:
  - săruri de Mg^{2+} (sulfat, citrat);
  - alte săruri (sulfat de sodiu, fosfat disodic, tartrat de sodiu şi potasiu);
- Lactuloză (dizaharid sintetic);
- Macrogoli (M 4000);

C) *Purgative de contact, stimulatoare iritante* (stimulatoare, directe de contact, ale peristaltismului intestinal):
- Ale intestinului subţire (ulei de ricin, rezine: Jalapa, Scamonea, Podofilina);
- Ale intestinului gros:
  - antracenozide (din specii vegetale: cruşin, revent, aloe, sena);
  - derivaţi de difenilmetan (fenolftaleina, bisacodil, oxifenisatina);
  - sulf;

D) *Laxative lubrefiante şi emoliente (înmoaie conţinutul intestinal):*
- ulei de parafină, docusat;

E) *Laxative pentru uz rectal* (administrate intrarectal):
- fosfat monosodic şi disodic, citrat de sodiu, sorbitol, docusat, glicerină.

5.1.1.3. Farmacocinetica

Absorbţie intestinală parţială: purgative saline, antracenozide, fenolftaleina (ciclu entero - hepatic).

Atenţie! antracenozidele şi fenolftaleina pot produce diaree la sugar (difuzează în laptele matern).

5.1.1.4. Farmacoterapie

***Indicaţiile purgativelor** (timpul optim de administrare: dimineaţa, pe nemâncate):*
- constipaţie acută;
- intoxicaţii;
- după antihelmintice (pentru grăbirea eliminării viermilor intestinali);
- înainte de examenul radiologic al tubului digestiv şi preoperator.

***Indicaţiile laxativelor** (timpul optim de administrare: seara, înainte de culcare):*
- constipaţie cronică;
- uşurarea defecaţiei la bolnavii cu risc, la care trebuie evitat efortul de defecare (cardio-vasculari, hernie inghinală, fisuri anale, hemoroizi, colon iritabil, bolnavi la pat etc).

În constipaţia cronică, laxativele se asociază cu *măsuri igieno - dietetice:*
- alimente bogate în fibre vegetale (pâine integrală, legume, fructe); piure de fructe la copii;
- dietă bogată în lichide;
- mişcare, exerciţii fizice.

Sunt preferabile laxativele şi purgativele care scad consistenţa fecalelor; de rezervă purgativele iritante ce cresc direct motilitatea intestinală.

Laxativele de uz rectal sunt indicate în: fecaloame.

5.1.1.5. Farmacoepidemiologie

CI: - apendicită acută, abdomen acut, peritonită;
- obstrucţie intestinală;
- sarcină, femeia ce alăptează (cele ce se absorb în circulaţia generală a mamei şi difuzează prin placentă şi în laptele matern).

Prudenţă la cardiaci (tratamentul îndelungat cu laxative-purgative induce hipokaliemie şi creşte toxicitatea cardiotonicelor). *Atenţie la automedicaţia cu laxative - purgative, la cardiaci!*

Abuzul este CI, deoarece poate induce *"boala laxativelor"* (colită severă şi pierderi de apă, electroliţi, vitamine).

Asocieri contraindicate:
- cu antibioticele cu spectru larg (tendinţă la diaree).

5.1.2. Laxative de volum

Reprezentanţi: substanţe mucilaginoase; fibre vegetale nedigerabile.

Mecanism:

Substanţele mucilaginoase sunt polizaharide nedigerabile, hidrofile, ce se îmbibă cu apa din conţinutul intestinal, consecinţele fiind:
- cresc volumul conţinutului intestinal ----> stimulează baroreceptorii şi cresc peristaltismul;
- micşorează consistenţa conţinutului şi favorizează alunecarea;
- efect emolient, calmant al mucoasei.

Fibrele vegetale nedigerabile acţionează similar (1 g fibre reţine cca 20 g apă).

Farmacotoxicologie:

Cantităţi mari produc:
- flatulenţă;
- obstrucţie intestinală, rar (în cazul ingestiei de volume mult prea mici de lichide sau în stenoze).

Farmacoterapie şi Farmacografie:

Toate indicaţiile laxativelor (punctul 5.1.1.4) ; sunt preferate la bolnavii cu ulcer gastro - duodenal. Tărâţele de grâu sunt recomandate în tratament de lungă durată.

Ispaghula, în doze de 3-4 g/zi.

Alimente cu efect laxativ de volum: pâine integrală, fructe (prune, smochine, curmale, etc).

5.1.3. Purgative osmotice

Reprezentanţi: saline, lactuloză, macrogoli.

SĂRURI DE MAGNEZIU

Mecanism:

Sunt săruri hidrosolubile dar cu absorbţie digestivă redusă, care administrate în soluţii hipertone, atrag apa şi o reţin în lumenul intestinal, prin fenomenul de osmoză (ce se manifestă până la izotonizarea cu lichidul interstiţial); consecinţele sunt:
- cresc volumul conţinutului intestinal ----> stimulează baroreceptorii şi cresc peristaltismul;
- fluidifică conţinutul ----> favorizează eliminarea.

Sărurile de Mg^{2+} stimulează eliberarea de colecistochinină (hormon duodenal ce stimulează motilitatea intestinală şi secreţiile intestinală şi pancreatică).

Farmacotoxicologie:

Funcţie de sare şi cationii absorbiţi:
- hipermagneziemie, cu efect deprimant SNC (în caz de insuficienţă renală);
- hipernatriemie, ce poate agrava o HTA sau insuficienţă cardiacă;
- hipocalcemie severă cu comă (în cazul fosfaţilor);
- rar, iritaţii ale mucoaselor, cu greţuri şi vomă (la soluţiile foarte concentrate).

CI: MgSO4 în insuficienţă renală (cu toate că absorbţia cationului Mg^{2+} este redusă per os).

Farmacoterapie şi Farmacografie:

Indicaţiile purgativelor şi laxativelor (punctul 5.1.1.4); tratament scurt.

Sunt: purgative (la doze mari) şi laxative (la doze mici); ex. *MgSO4* (= sarea amară) este purgativ la doze de 10 - 15 g şi laxativ la 5 g.

LACTULOZA

Str. chim.: dizaharid sintetic

Mecanism: p.o. nu se absoarbe şi ajunge în colon unde este transformată de bacterii în acid lactic şi acid acetic, care acţionează ca laxative osmotice şi diminuă flora bacteriană producătoare de amoniac; reglează un scaun normal.

Ftox.: diaree şi flatulenţă (la doze mari).

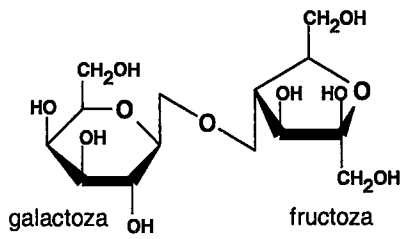
Fter. şi Fgraf.:

Adult:

a) Ca laxativ 10-30 g/zi;

b) În encefalopatia hepatică, 60-100 g/zi fracţionat în trei prize.

Copii: 2,5-7,5 g/zi.



Lactuloza

Fig. VII.10. Structura chimică a laxativului lactuloza

MACROGOLI

Str. chim.: polimeri de condensare ai oxidului de etilen şi ai apei.

Propr. fiz-chim.: inerţi chimic; vâscozitatea creşte şi higroscopicitatea scade cu creşterea greutăţii moleculare (indicată prin numărul însoţitor; de ex. M 4000).

Fdin.: *Avantaj!* Laxativ osmotic, fără perturbarea echilibrului hidroelectrolitic.

Ftox. şi Fepid.:

RA: diaree şi dureri abdominale (la doze mari).

CI: colită ulceroasă, dureri abdominale nediagnosticate.

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţie: constipaţie cronică funcţională, la adult.

Posologie: 1 plic a 10 g M4000 se dizolvă într-un pahar cu apă;
3-4 plicuri/zi până la apariţia efectului (primul scaun), apoi tratamentul de întreţinere cu 1-2 plicuri/zi.

5.1.4. Purgative stimulatoare ale peristaltismului intestinal (Purgative iritante, de contact)

Clasificare:

- ale intestinului subţire (ulei de ricin, rezine);
- ale intestinului gros (antracenozide, derivaţi de difenilmetan, sulf)

Mecanism:

Irită mucoasa intestinală, declanşând reflexe vegetative, cu următoarele consecinţe:

- cresc peristaltismul intestinal;
- cresc permeabilitatea mucoasei şi secreţia activă a electroliţilor şi apei spre lumenul intestinal, fluidificând conţinutul şi favorizând eliminarea.

Uleiul de ricin este metabolizat sub acţiunea lipazei pancreatice la acid ricinoleic, care este metabolitul activ, ce stimulează chemoreceptorii.

Sulful, ajuns în intestinul gros, sub acţiunea florei saprofite, este redus la hidrogen sulfurat, care este stimulator fiziologic al peristaltismului colonului.

Antrachinonele acţionează la nivelul colonului, prin metaboliţii activi (ex emodina, acidul crisofanic), eliberaţi din glicozidele precursoare, sub acţiunea florei intestinale. Stimulează secreţia de electroliţi şi apă precum şi peristaltismul.

Derivaţi de difenilmetan (fenolftaleina, bisacodil, oxifenisatina).

Fenolftaleina se absoarbe, se elimină biliar şi urmează circuitul enterohepatic. *Atenţie!* Are potenţial alergizant.

Bisacodilul este un prodrog transformat la metabolitul activ în intestinul subţire. Este administrat în forme farmaceutice enterosolubile.

Farmacotoxicologie:

La administrare prelungită:

- iritaţia mucoaselor, cu diaree şi colici abdominale (în special rezinele vegetale);
- hipokaliemie, cu astenie;
- *"boala laxativelor"* (deshidratare cu scădere ponderală, astenie datorată hipokaliemiei);
- *"colon catartic"* (consecinţă a unor leziuni histologice mai profunde, care pot afecta chiar plexul mienteric);
- reacţii alergice, sub formă de erupţii cutanate pigmentare (fenolftaleina);
- efect toxic hepatic (oxifenisatina);
- efect teratogen (podofilina).

CI: *asocierea cu diuretice (se potenţează pierderile hidro – electrolitice şi hipokaliemia).*

Farmacoterapie şi Farmacografie:

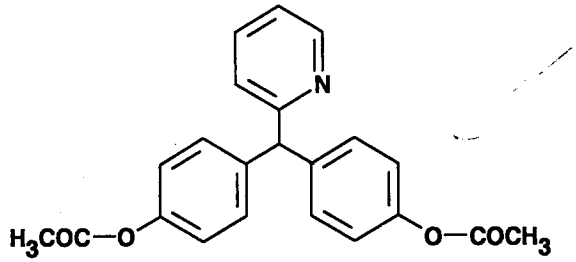
Indicaţiile purgativelor (punctul 5.1.1.4).

Se prescriu în doză unică sau pentru o durată foarte scurtă.

Uleiul de ricin (din seminţele de Ricinus comunnis) este bine suportat de copii, bătrâni, debili; doza/1 este 15 -30 ml (adulţi), 5-15 ml (copii > 2 ani), 1-5 ml (copii 1-2 ani).

Bisacodil în doze de 5-10 mg, seara.

Derivaţi de difenilmetan



Bisacodil

Fig. VII.11. Structura chimică a laxativului bisacodil

5.1.5. Laxative emoliente şi lubrefiante

Reprezentanţi: ulei de parafină, docusat

Mecanism:

- Formează un film la suprafaţa mucoasei, cu efect emolient protector pentru mucoase şi lubrefiant, favorizând înaintarea conţinutului intestinal;
- Înmoaie conţinutul intestinal şi favorizează propulsia lui.

Docusat (= dioctilsulfosuccinat de sodiu):

- are efect tensioactiv;
- favorizează emulsionarea grăsimilor, contribuind la îmbibarea bolului fecal cu grăsimi şi apă şi la înmuierea acestuia;
- diminuă absorbţia apei la nivelul jejunului (scădere de până la 80%), stimulează secreţia şi fluidifică astfel conţinutul intestinal.

Farmacotoxicologie:
Funcţie de substanţă:
- *Uleiul de parafină*, administrat zilnic, mult timp induce hipovitaminoze (scade absorbţia vitaminelor liposolubile: A, D, K); *Atenţie! întârzie vindecarea după operaţii de hemoroizi;*
- *Docusat* creşte difuziunea intracelulară la nivel intestinal şi hepatic, potenţând acţiunea şi toxicitatea hepatică a unor substanţe asociate (ex. creşte toxicitatea hepatică a oxifenisatinei).

Farmacoterapie şi Farmacografie:
Indicaţiile laxativelor (punctul 5.1.1.4).
Ulei de parafină, doza / 1 este 15 - 3o ml, seara la culcare.
Docusat doza este de 100-500 mg/zi în 2-3 prize.

5.2. ANTIFLATULENTE

5.2.1. Baze fiziopatologice şi farmacologice

5.2.1.1. Baze fiziopatologice

Gazele din tubul digestiv
Proveniența:
- antrenarea de aer, la înghiţirea alimentelor şi a salivei;
- CO_2 rezultat din reacţia chimică de neutralizare între HCl gastric şi $NaHCO_3$ din secreţia intestinală;
- gaze (CO2, H_2S) rezultate în procesele de digestie enzimatică şi activitate bacteriană intestinală.

Volumul zilnic: 500 - 1500 ml gaze. Clearance-ul gazelor: resorbţie intestinală şi eliminare anală.

Timpul normal de tranzit al gazelor din stomac la anus: 20 - 30 minute.

Meteorismul este consecinţa creşterii volumului de gaze din tubul digestiv şi se manifestă prin mărirea volumului abdomenului, cu senzaţie de balonare şi durere.

Cauzele meteorismului: aerofagie (în timpul meselor), formarea unei cantităţi mari de gaze în tubul digestiv, resorbţie redusă, eliminare redusă (constipaţie, hipotonie intestinală postoperatorie).

Flatulenţa (lat. flatus = vânt, răsuflare) reprezintă eliminarea prin anus a gazelor în exces.

5.2.1.2. Baze farmacologice

Definiţie:
Antiflatulentele sunt substanţe, de sinteză sau naturale, ce diminuă excesul de gaze din intestin.

Clasificare, funcţie de mecanism:
- Adsorbante: cărbume medicinal;
- Tensioactive: polidimetilxiloxani (dimeticon);
- Stimulante ale motilităţii intestinale:
  - carminative vegetale (uleiuri volatile din plante aromatice);
  - parasimpatomimetice (neostigmină).

Farmacoterapie:
Indicaţie: meteorism şi flatulenţă; inaintea investigaţiilor în scop diagnostic în sfera abdominală; postoperator; la sugari în colică abdominală.

a) În forme uşoare: cărbune vegetal sau carminative vegetale;
b) În forme medii şi înainte de examenele radiologice abdominale: dimeticona;
c) În cazuri grave şi atonia gastrointestinală postoperatorie (operaţii pe abdomen): neostigmina.

5.2.2. Adsorbante

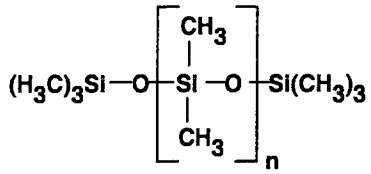
CĂRBUNE MEDICINAL

Sin.: carbo medicinalis.
Mecanism: adsoarbe gazele, nu se absoarbe şi se elimină prin scaun.
Fgrafie: 2 -8 g / zi. *Carbo medicinalis,* compr.

5.2.3. Tensioactive

DIMETICON

Str. chim.: polimeri ai dimetilsiloxanului, cu vâscozităţi diferite.
Mecanism: nu se absoarbe şi scade tensiunea superficială a bulelor mici de gaze, favorizând formarea de bule mai mari, ce pot fi resorbite sau eliminate.
Ftox.: poate produce constipaţie.
Fgrafie: p.o., 40-250 g odată, de 2-3 ori/zi, în timpul mesei sau după mese, la nevoie şi înainte de culcare.



Dimeticon

Fig. VII.12. Structura chimică a medicamentului antiflatulent tensioactiv dimeticon

5.2.4. Stimulante ale motilităţii gastrointestinale

CARMINATIVE VEGETALE

Mecanism: uleiurile volatile vegetale sunt iritante slabe pe mucoase şi provoacă o uşoară stimulare a peristaltimului intestinal şi a secreţiilor digestive (salivară, gastrică, intestinală şi pancreatică), cu relaxarea sfincterelor.
Ftox.:
- pot produce iritaţia mucoaselor;
- doze mari de anason şi fenicul pot provoca excitaţie psihomotorie cu convulsii şi comă;
- menta poate induce constipaţie.

Fgraf.: preparate farmaceutice cu uleiuri volatile din fructe de anason (Pimpinella anisum), fructe de fenicul (Foeniculum vulgare), fructe de chimen (Carum carvi), fructe de coriandru (Coriandrum sativum), herba de maghiran (Majorana hortensis), frunze de mentă (Mentha piperita) etc.

NEOSTIGMINA

Mecanism: parasimpatomimetic indirect (Anticolinesterazic).

Fter.: indicaţii în *cazuri grave de meteorism, datorate atoniei gastrointestinale postoperatorii* (operaţii pe abdomen).

Fepid., CI.: obstrucţii intestinale, ileus mecanic.

(A se revedea la secţiunea III: Anticolinesterazice).

6. ANTISPASTICE

6.1. BAZE ANATOMO - FIZIOPATOLOGICE ŞI FARMACOLOGICE

6.1.1. Baze anatomo-fiziopatologice

6.1.1.1. Muşchii netezi:

- Sunt formaţi din miocite;
- Miocitele sunt în contact între ele (de-alungul unei zone ce reprezintă cca 5 % din suprafaţa membranară), realizând punţi citoplasmatice intercelulare, prin care se transmite excitaţia de la un miocit la altul, din aproape în aproape, în interiorul unui muşchi neted.

Miocitul:
- celulă fuziformă;
- citoplasma conţine miofibrile omogene (fără striuri transversale), dispuse longitudinal, paralel;

Miofibrila:
- conţine miofilamente subţiri;
- miofilamentele sunt formate din actomiozină.

Actomiozina:
- este o proteină contractilă;
- este constituită din două filamente de actină şi un filament de miozină;
- în timpul contracţiei, filamentele de actină alunecă peste filamentele de miozină, scurtând miofilamentul.

Mesagerii secunzi implicaţi în contracţia şi relaxarea muşchilor netezi sunt, respectiv:
- Ca^{2+} (complexul Ca^{2+}-calmodulină);
- AMPc.

Metabolismul mesagerului secund AMPc:
- biosinteză catalizată de adenilatciclaza membranară;
- hidroliză la AMP, catalizată de fosfodiesterază (PDE)

Tipuri de muşchi netezi:
- *unitari*, cu activitate autonomă, care se păstrează după denervare; inervaţia are rol numai de control şi modulare a activităţii autonome; ex. muşchii gastro-intestinali, stimulaţi de parasimpaticul vagal;
- *multiunitari*, ce se contractă sub stimulare nervoasă; ex. muşchii vaselor sanguine, muşchii pilomotori, contractaţi de simpatic.

6.1.1.2. Controlul nervos

Muşchii gastro-intestinali au inervaţie dublă parasimpatică (stimulatoare) şi simpatică (inhibitoare).

a) *Parasimpaticul vagal gastro-intestinal*:
- Ganglionii sunt situaţi în peretele tubului digestiv ("intramural"), la două nivele, unde corpii neuronali şi axonii lor amielinici formează plexuri şi anume:
  - plexul Auerbach (situat intramuscular, între cele două straturi musculare, longitudinal şi circular);
  - plexul Meissner (situat în submucoasă).

b) *Simpaticul gastro-intestinal*:
- fibrele postganglionare simpatice se amestecă cu fibrele parasimpatice, la nivelul celor două plexuri.

De la nivelul celor două plexuri, pornesc fascicule de fibre postganglionare, către miocite (un fascicul pentru cca 12 miocite).

Neuromediatorii chimici (ACh şi NA) sunt eliberaţi de terminaţiile nervoase, în spaţiul intercelular.

6.1.1.3. Spasmul

- Reprezintă contractura de tip spastic a muşchilor netezi;
- Agenţii spastici pot fi: mecanici, fizici, chimici, inflamaţii, tumori;
- Locul acţiunii agenţilor spastici poate fi: muşchiul neted digestiv, mucoasa digestivă, alte ţesuturi la distanţă;
- Spasmele sunt însoţite de: durere, tulburări motorii şi secretorii.

Spasmele intense pot genera colici gastro-intestinale şi abdominale.

Spasmul experimental poate fi provocat prin două tipuri de substanţe:
- neurotrope, colinergice muscarinice, tip acetilcolină (agonişti ai receptorilor colinergici muscarinici);
- musculotrope, tip ionii de bariu (stimulează direct miofibrilele contractile).

6.1.2. Definiţie

Acţiune antispastică reprezintă profilaxia (prevenirea) spasmului;

Acţiune spasmolitică reprezintă tratarea (înlăturarea) spasmului.

Medicamentele spasmolitice înlătură contractura musculară spastică şi durerea ce o însoţeşte, producând relaxare musculară.

6.1.3. Clasificare

Clasificare în funcţie de tipul de mecanism:
- Neurotrope:
- anticolinergice antimuscarinice (parasimpatolitice), de tip atropinic;
- gangliplegice.
- Miotrope, de tip papaverinic.

a) **ANTISPASTICE NEUROTROPE PARASIMPATOLITICE:**
- Naturale : atropina;
- Sinteză: butilscopolamoniu, propantelina, metantelina, oxifenoniu, oxifenciclimina, fenpipramida, otilonium, clidinium; emepronium, oxibutinin, tolterodina, propiverina.

b) **ANTISPASTICE MIOTROPE:**
- Naturale: papaverina;
- Sinteză:
- antispastice pure: mebeverina, drotaverina, pitofenona;
- antispastice - analgezice: noraminofenazona (metamizol).

Clasificarea antispasticelor neurotrope parasimpatolitice în funcţie de teritoriul predominant de acţiune:
- ➢ antispastice digestive (atropina, butilscopolamoniu, propantelina, metantelina, oxifenoniu, oxifenciclimina, fempipramida, otilonium, clidinium);
- ➢ antispastice urinare (emepronium, oxibutinin, tolterodina, propiverina).

Alte subgrupe farmacodinamice cu mecanism de acţiune relaxant miotrop:
- antiastmatice bronhodilatatoare miotrope: teofilina, ipratropium, tiotropium;
- antianginoase coronarodilatatoare miotrope: nitriţii.

6.1.4. Farmacoterapie

Indicaţiile antispasticelor: în spasme la nivelul tractului gastro- intestinal, biliar, urogenital, apărute în inflamaţii, litiază, tumori; înaintea investigaţiilor endoscopice.

Căile de administrare:
- oral, în cazuri cronice, forme uşoare şi medii;
- injectabil, în cazuri acute şi forme grave;
- intrarectal, în cazuri de neutilitate a căii orale (vomă, convulsii, comă) şi în pediatrie.

6.2. ANTISPASTICE PARASIMPATOLITICE

Reprezentanţii antispasticelor digestive: atropina, butilscopolamomiu, propantelina, metantelina, oxifenoniu, oxifenciclimina, fenpipramida, otilonium, clidinium.

Farmacodinamie:

Eficacitatea antispastică este mai mare la nivelul tubului digestiv şi mai slabă asupra căilor biliare şi urinare;

Se asociază morfinomimeticelor, pentru antagonizarea acţiunii spastice a acestora (eficacitate modestă).

La nivel cardiovascular efect stimulant slab.

Farmacotoxicologie şi Farmacoepidemiologie:

RA: uscăciunea gurii (hiposalivaţie), constipaţie (reducerea tonusului gastrointestinal).

CI: atonie intestinală postoperator, ileus paraliticus, constipaţie, stenoză şi spasm piloric (cresc tonusul sfincterului piloric), esofagită de reflux (scad tonusul sfincterului esofagian); retenţie urinară, adenom de prostată; glaucom.

Interacţiuni:

Sinergism de potenţare:
- Potenţarea efectului anticolinergic, la asociere cu alte medicamente ce au acţiune anticolinergică (de ex. antiparkinsoniene anticolinergice ca trihexifenidil; antidepresive tip amine triciclice sedative ca doxepina; antipsihotice tipice din grupele fenotiazinice ca tioridazina, clorpromazina etc);

- Potenţarea efectului deprimant SNC al bromurilor compuşilor cu amoniu cuaternar, prin asocierea cu medicamente deprimante SNC (hipnotice, tranchilizante etc).

Farmacografie:

Posologie:

Atropină

Adult şi copil peste 7 ani, s.c. 0,25-1 mg odată, de 1-2 ori/zi (0,25-1 ml din sol. inj. atropină sulfat 1:1000, odată); p.o. 0,25-1 mg odată, de 3-4 ori/zi.

Copii 1-7 ani, s.c. 0,25-0,5 mg odată, de 1-2 ori/zi.

Butilscopolamoniu bromură

Adult, p.o. 10-20 mg odată, de 3-4 ori/zi; i.m. sau i.v. lent 10-30 mg/zi; rectal 10-50 mg/zi.

Copii peste 3 ani, p.o. 5-10 mg odată, de 1-3 ori/zi; i.m. 2,5 mg adată, de 1-3 ori/zi; rectal 7,5-22,5 mg/zi.

Propantelină

Adult şi copii, p.o. 15-45 mg odată, de 1-4 ori/zi; la copii, în enurezis nocturn, 15-45 mg la culcare.

Otilonium bromidum

Adult, p.o. 40 mg odată, de 2-3 ori/zi.

Preparatele medicamentoase conţin antispasticele parasimpatolitice singure sau în asociere cu antispastice musculotrope sau/şi cu analgezice sau tranchilizante.

De ex.:

Piafen® compr. (fenpipramidă 0,1 mg + pitofenonă 5 mg + metamizol 500 mg), în care: fenpipramida = antispastic parasimpatolitic, pitofenona = antispastic musculotrop, metamizol = antispastic-analgezic.

Librax® draj. (clidinium bromură 2,5 mg + clordiazepoxid 5 mg), în care: clidinium bromură = antispastic parasimpatolitic, clordiazepoxid = tranchilizant.

(A se revedea la Secţiunea III: Parasimpatolitice).

6.3. ANTISPASTICE MUSCULOTROPE

Reprezentanţi: papaverina, drotaverina, mebeverina, pitofenona.

PAPAVERINA

Alcaloid din opiu cu structură izochinolinică; clorhidrat.

Fcin.:
- p.o. absorbţie rapidă;
- biotransfomată hepatic, în procent ridicat;
- eliminare urinară, ca metaboliţi;
- T1/2 scurt (1-2 h);
- difuzează în laptele matern.

Mecanism de acţiune antispastică:
- intracitoplasmatic, *inhibă fosfodiesteraza* (enzimă ce catalizează degradarea AMPc) şi astfel creşte concentraţia de AMPc intramiocitar, care declanşează mecanismele de relaxare musculară;

- concentraţia crescută de AMPc intramiocitar stimulează transportul ionilor de Ca^{2+} citoplasmatic către reticulul sarcoplasmic şi compartimentul extracelular, reducând concentraţia intracitoplasmatică de ioni de Ca^{2+}; se manifestă astfel efecte nespecifice de tip anticalcic.

Inhibiţia fosfodiesterazei (PDE) este *neselectivă*, manifestându-se nu numai asupra izoenzimei PDE IV (prezentă la nivelul muşchilor netezi gastrointestinali şi urinari), ci şi asupra izoformelor PDE III şi PDE V. Inhibiţia izoformei PDE III (prezentă în muşchii netezi vasculari şi muşchiul cardiac) este reponsabilă de efectele cardiovasculare ale papaverinei.

Fdin.:
- Acţiune relaxantă, antispastică, la nivelul muşchilor netezi cavitari: vezică biliară, căi urinare, tub digestiv;
- Acţiune bronhodilatatoare, antiastmatică;
- Acţiune vasodilatatoare moderată (vase cerebrale, coronare);
- Acţiune asupra miocardului:
  - deprimă conducerea atrio-ventriculară;
  - tahicardie;
  - prelungeşte perioada refractară.

Ftox.:

Efecte secundare:
- Somnolenţă (CI: şoferi);
- Doze mari:
  - constipaţie (scăderea tonusului şi peristaltismului normal);
  - cefalee (vasodilataţie), înroşirea feţei (vasodilataţie), transpiraţii (vasodilataţie), hTA (vasodilataţie);
- I.v. rapid: aritmii, bloc atrio-ventricular, oprirea respiraţiei.

Fter.:
- spasme şi colici biliare, renale, gastrice, intestinale, dismenoree (ca antispastic);
- spasm bronşic (ca bronhodilatator);
- spasm coronarian (ca vasodilatator);
- spasme şi tulburări circulatorii periferice şi centrale, ateroscleroză cerebrală (ca vasodilatator);
- crize de HTA, injectabil (ca vasodilatator).

Fgraf.:

Căi de administrare: per os şi injectabil (s.c., i.m., i.v. în urgenţe, diluată în sol. de glucoză 5 %).

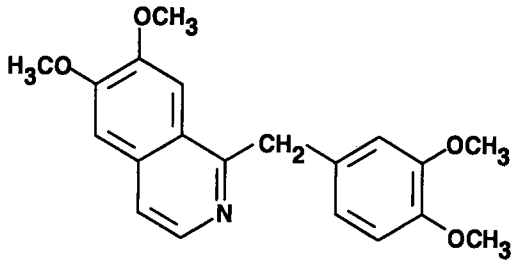
Posologie:

Adult, p.o.100 mg odată, de 2-3- ori/zi; s.c., i.m. 40-120 mg (diluat şi lent, în 2-3 min.) repetat la 3-6 ore; în urgenţe, 40-200 mg, i.v. perfuzie (diluată în sol. de glucoză 5 %, la pH maxim 6; perfuzare în 6-10 minute).

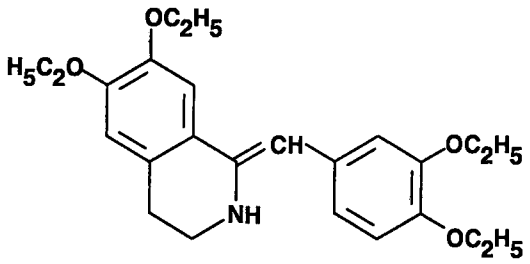
Copii, 6 mg/kg/zi sau 200 mg/m^2/zi, divizat în 3-4 prize.

Fepid.: CI în hipertensiunea intracraniană (datorită efectului vasodilatator) şi blocul A-V.

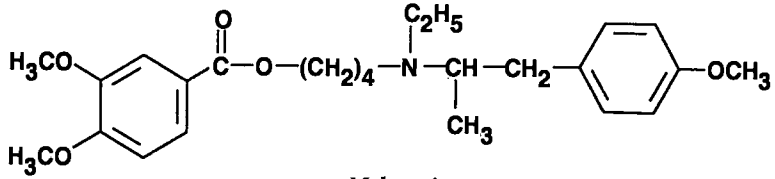
Interacţiuni:
- Efectele papaverinei sunt potenţate de: analgezice, tranchilizante;
- Efectele papaverinei sunt antagonizate de fumat;
- Papaverina diminuă acţiunea levodopei.



Papaverina



Drotaverina



Mebeverina

Fig. VII.13. Structurile chimice ale unor antispastice musculotrope

DROTAVERINA

Profil farmacologic: similar papaverinei, cu următoarele particularităţi şi avantaje.

Fcin.:
- Per os, absorbţie rapidă şi aproape completă, dar Bd sub 75% (cca 65%), datorită efectului primului pasaj hepatic;
- Legarea de proteinele plasmatice în procent înalt (95-98%);
- Biotransformare hepatică aproape totală:
  - în faza I, prin O-desetilare, la 3 metaboliţi monofenolici, dintre care principalul metabolit este 4'-desetil-drotaverina;
  - în faza a II-a, prin glucuronoconjugare, la hidroxilul fenolic;
- Prin placentă, drotaverina şi metaboliţii săi difuzează în cantităţi mici;
- Eliminare sub formă de metaboliţi, prin urină majoritar (51-74%) şi prin fecale (10-48%), în timp de cca 6 zile (168 h);
- T1/2 plasmatic (în faza β de eliminare) este lung (16-22 h) după administrare p.o. şi scurt (2,4 h) după administrare i.v.

Fdin.:
- Acţiune antispastică cu potenţă de cca 2-5 ori mai mare comparativ cu papaverina;
- Acţiunile la nivel cardiovascular sunt mai slabe, faţă de papaverină (datorită selectivităţii de acţiune asupra PDE IV la nivel gastrointestinal şi urinar);
- Efect ce tip anticalcic (secundar mecanismului principal inhibitor de PDE IV).

Mecanismul acţiunii antispastice:

a) Inhibiţia fosfodiesterazei (PDE), cu creşterea concentraţiei de AMP_C, care declanşează mecanismele celulare de relaxare a muşchiului neted;

Avantaj! Inhibă specific izoenzima PDE IV care se află în muşchii netezi gastrointestinali, urinari şi uterini, având astfel acţiune relaxantă predominantă la nivel gastrointestinal, urinar şi uterin. Nu inhibă semnificativ izoformele PDE III şi V, astfel că la dozele terapeutice nu are efecte secundare cardiovasculare semnificative.

b) Secundar creşterii concentraţiei de AMPc este stimulat transportul ionului de Ca^{2+} din citoplasmă către reticulul sarcoplasmic şi spaţiul extracelular, cu reducerea concentraţiei de Ca^{2+} intracitoplamatic (efect anticalcic).

Ftox. şi Fepid.:

R.A. (frecvenţă mică, cca 3%): vertij, cefalee (vasodilataţie), palpitaţii, hTA după administrare i.v.

Avantaj! Efecte secundare cardiovasculare mai slabe (deoarece la doze terapeutice nu inhibă practic PDE III cardiovasculară).

CI: bloc A-V de grad II sau III, insuficienţă cardiacă severă, insuficienţe hapatică şi renală.

Prudenţă şi precauţii:
- administrarea i.v. se face în poziţie culcată;
- administrare cu prudenţă în timpul sarcinii şi alăptării.

Interacţiuni: cu levodopa (scade efectul antiparkinsonian, cu agravarea bolii).

Fter. şi Fgraf.:

Indicaţii, ca antispastic, în:
- spasme şi colici biliare (colecistită, colangită, litiază biliară), renale (litiază renală şi ureterală, cistită, pielonefrită), gastrointestinale (ulcer, gastrită, enterită, colită, colon iritabil, constipaţie spastică, spasm piloric);
- afecţiuni ale aparatului genital faminin (dismenoree, anexită, iminenţă de avort).

Posologie:

Adult, p.o., s.c., i.m., 40-80 mg odată, de 2-3 ori/zi (120-240 mg/zi); în colică litiazică acută biliară sau renală, 40-80 mg odată, i.v. lent (în 30 sec.).

Copii, p.o., 40-120 mg/zi, în 2-3 prize (la 1-6 ani), şi 80-200 mg/zi în 2-5 prize (peste 6 ani).

MEBEVERINA

Indicaţie de elecţie: în colon iritabil.
Posologie: 100 mg de 4 ori/zi.

7. ANOREXIGENE ŞI OREXIGENE

7.1. ANOREXIGENE

Definiţie

Anorexigenele sunt medicamente ce reduc pofta de mâncare, prin mecanism central sau periferic şi utilizate în obezitate sub dietă restrictivă, hipocalorică, permit scăderea progresivă a greutăţii.

Clasificare, în funcţie de mecanism:

A. Central (cresc eliberarea de DA sau 5-HT):
- Grupul amfepramonei: amfepramona, fenmetrazina, sibutramina;
- Grupul fenfluraminei: fenfluramina, dexfenfluramina;

B. Periferic:
- orlistat.

(A se revedea la Secţiunea I: Stimulante corticale şi la Secţiunea X: Medicaţia obezităţii)

7.2. OREXIGENE

Definiţie

Sunt medicamente ce cresc pofta de mâncare.

Clasificare în funcţie de mecanism:

A. Central: *Antagonişti serotoninergici ai receptorilor $5HT_{2C}$*: ciproheptadina.

B. Periferic*: Substanţele amare (stimulante ale secreţiei gastrice, prin mecanism reflex condiţionat)*

(A se revedea la Secţiunea VII, punctual 1.1.2)

CIPROHEPTADINA

Fdin.:
- antiserotoninic;
- antihistaminic H1.

Ftox şi Fepid..: somnolenţă ----> CI la conducătorii auto; copii sub 2 ani.

Fter. şi Fgrafie:
- ca orexigen, pentru stimularea apetitului (în anorexie idiopatică sau nervoasă);
- ca antihistaminic H1 şi antiserotoninic (în manifestări alergice).

Posologie p.o.: adult, 4 mg odată, de 3 ori/zi (max. 32 mg/zi); copii 2-6 ani, max. 8 mg/zi 7-14 ani, max. 16 mg/zi.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. *** – Agenda Medicală 2003, Ed. Medicală, Bucureşti, 2003
2. Gheorghe L.S., Oproiu Al. – Afecţiuni inflamatorii de etiologie nedeterminată, cap. XXII în: Gherasim L. (sub redacţia) – Medicina internă, vol. 3: Boli digestive, hepatice şi pancreatice, Ed. Medicală, Bucureşti, 2000
3. Higashi H., Tsutsumi R., Muto S. at al – SHP-2 Tyrosine Phosphatase as an Intracellular Target of Helicobacter pylorii CagA Protein, Science, 2002, 295, 5557, 683-685
4. Hoogerwerf W.A., Pasricha P.Y – Agents Used for Control of Gastric Acidity and Treatment of Peptic Ulcers and Gastroesophageal Reflux Disease, in chap. 37, in: Goodman&Gilman's, 2001, The pharmacological basis of therapeutics, Tenth ed., McGraw-Hill, International Ed., 1003-1005
5. Jafri S., Pasricha PJ.-Agent used for Diarrhea, Constipation, and Inflammatory bowel disease in Goodman & Gilman, The pharmacological basis of therapeutics, Tenth ed., McGraw-Hill, International Ed.,2001, p. 1037-1053
6. Keller W., Schacher G., Viani F., Blum A.L., Koelz H.R., Pantoflickova D. – Helicobacter pylori, ulcère gastroduodenal et AINS, Méd. et Hyg., 2001, 2332, 232-239

7. Marinescu Th., Oproiu Al. – Constipaţia cronică, cap. XXIII, în: Gherasim L. (sub redacţia) – Medicina internă, vol. 3: Boli digestive, hepatice şi pancreatice, Ed. Medicală, Bucureşti, 2000
8. Matheson A. J., Noble S. –Racecadotril, Drugs, 2000,59, 829-835.
9. McQuaid K. R. – Boala ulceroasă, în: Tierney L. M., Mc Phee S. J., Papadakis M. A., Current Medical Diagnosis and Treatment, Mc Graw Hill, Intern. Ed., New York, 2001 (ed. în lb. rom.), 485-490
10. Meurer L.N, Douglas J.B. – Management of Helicobacter pylorii Infection, American Family Physician, 2002, 65,7,1327- 1336.
11. Mutscler E., Derendorf H. – Gastrointestinal Tract, chap. 5., in.: Drug Actions, Basic Principles and Therapeutic Aspects, Medpharm Sci. Publ., London, 1995, 412-438
12. Mycek M. J., Harvey R. A., Champe P. C. – Medicamente cu acţiune la nivelul gastrointestinal şi antiemetice, cap. 24, în: Lippincott's Illustrated Pharacology, Ed. A 2-a, Lippincott Williams&Wilkins, Baltimore, 1997 (ed. în lb. rom., 2000), 235-247
13. Oproiu Al – Boala de reflux gastroesofagian, cap III, în: Gherasim L. (sub redacţia) – Medicina internă, vol. 3: Boli digestive, hepatice şi pancreatice, Ed. Medicală, Bucureşti, 2000
14. Oproiu Al. – Diareea cronică, cap. XVII, în: Gherasim L. (sub redacţia) – Medicina internă, vol. 3: Boli digestive, hepatice şi pancreatice, Ed. Medicală, Bucureşti, 2000
15. Oproiu Al.- Ulcerul gastric şi duodenal, capX, în: Gherasim L. (sub redacţia) – Medicina internă, vol. 3: Boli digestive, hepatice şi pancreatice, Ed. Medicală, Bucureşti, 2000
16. Oproiu Al., Manuc M. – Afecţiuniile inflamatorii enterocolonice de etiologie cunoscută, capXXI, în: Gherasim L. (sub redacţia) – Medicina internă, vol. 3; Boli digestive, hepatice şi pancreatice, Ed. Medicală, Bucureşti, 2000
17. Pasricha P. J. – Prokinetic agents, Antiemetic and Agents used in irritable bowel syndrome, chap 38 in Goodman & Gilman's, The Pharmacological basis of Therapeutics, Tenth ed., Mc Graw-Hill, International Ed., 2001, p. 1024, 1030
18. Rang H.P., Dale M. M., Ritter J. M. – The Gastrointestinal system, chap. 21, in: Pharmacology, Fourth Ed., Churchill Livingstone, London, 1999, 370-385
19. Stroescu V. – Antiulceroasele prin acţiune antibacteriană faţă de Helicobacter pylori, în Stroescu V, Bazele farmacologice ale practicii medicale, Ed. A VII-a, Edit. Medicală, Bucureşti, 2001, 537-577
20. Ungureanu G., Cijvevschi –Prelipcean C., Ulcerul gastric şi duodenal, în: Ungureanu G, Covic M., Terapeutică medicală, Ed. a 2-a, edit. Polirom, Iaşi, 2000, 251-261

VIII. FARMACOLOGIA SÂNGELUI ŞI A SISTEMULUI HEMATOPOETIC

Secţiunea

1. MEDICAŢIA ANTIANEMICĂ

1.1. BAZE FIZIOLOGICE

Toate celulele sanguine provin din *celule stem pluripotente hematopoetice (CSPH),* situate în măduva osoasă. Prin diviziuni repetate şi diferenţieri, acestea duc la formarea diverselor celule sanguine periferice, iar o parte (identice cu celulele stem) sunt reţinute de măduva osoasă formând o „bază" – un fond celular- care asigură rezervele necesare hematopoezei.

Hematopoeza este procesul prin care elementele figurate ale sângelui se formează în funcţie de necesităţi. În condiţii fiziologice se formează aproximativ 2 miliarde de celule pe zi, la nevoie chiar mai mult. Hematopoeza începe cu formarea celulelor pluripotente încă din viaţa intrauterină.

Înmulţirea, respectiv creşterea diferitelor celule stem este sub controlul unor substanţe proteice denumite *inductori de creştere*, iar diferenţierea celulelor este sub controlul altor proteine, denumite *inductori de diferenţiere*, activitatea acestor proteine fiind controlată de factori extramedulari. Celulele stem sunt capabile de a se diferenţia în sensul mai multor linii celulare.

În ceea ce priveşte eritropoeza, diferenţierea seriei roşii începe cu CFU-E (*colony forming unit - erithrocyte),* prima celulă aparţinând seriei roşii fiind *proeritroblastul* care apoi, prin divizuni repetate duce la formarea eritrocitelor mature.

Eritrocitul matur este o celulă anucleată, cu formă de disc biconcav, care are capacitatea de a se deforma la trecerea prin capilare şi care înglobează *hemoglobină*, o proteină având ca grupare prostetică hemul (cu un inel porfirinic care conţine fier) cu rol în transportul oxigenului la nivel tisular. Sângele periferic conţine şi cantităţi reduse de eritrocite imature, *reticulocite.*

Hematopoeza este dependentă *de fier, proteine* şi *factori de maturare.*

Fierul este înglobat în structura hemoglobinei. Factorul primar al reglării producţiei de eritrocite este oxigenarea tisulară, hipoxia determinând stimularea formării unei glicoproteine cu masa moleculară de cca. 34 000 daltoni – *eritropoetina (EPO)* – formată mai ales în rinichi (85%), în mod secundar şi în ficat şi alte ţesuturi.

Factorii de maturare sunt reprezentaţi de *vitamina* B_{12} şi *acidul folic* care au rol esenţial în sinteza ADN-ului.

Eritrocitul are o durată de viaţă de aproximativ 120 de zile, iar valorea constantă a numărului acestora în sânge se realizează în urma a două procese – formarea lor în măduva osoasă şi distrugerea lor de către ţesutul reticulat. În tabelul nr. VIII.1 sunt redate valorile normale ale numărului de eritrocite pe mm^3, concentraţia hemoglobinei (g/100 ml sânge) şi hematocritul. (%).

TABELUL VIII.1.

Valorile normale ale numărului de eritrocite, ale hematocritului şi ale hemoglobinei

	Eritrocite/mm³	*Hemoglobină (g/100 ml sânge)*	*Hematocrit (%)*
Bărbaţi	4,5-5,5 milioane	14-16	40-50
Femei	4,2-5,0 milioane	12-14	37-45
Copii	4,5-5,1 milioane	11-16	35-40

1.2. BAZE FIZIOPATOLOGICE. ANEMIILE

Anemia este o stare patologică, un sindrom la baza căruia stau mai multe cauze conducând la scăderea cantităţii totale de hemoglobină din organism.

După unii autori (*A.C. Guyton*) anemia poate fi definită ca un defect care constă în distrugerea prea rapidă a eritrocitelor sau în producerea lor în mod prea lent.

Clasificarea anemiilor: în funcţie de mecanismele patogenice implicate (*Dobrescu D.*, 1989; *Oltean G.*, 1996), anemiile se pot clasifica în:

➢ **Anemii datorate scăderii producţiei de eritrocite (anemii centrale):**
- *anemii prin insuficienţă medulară* (hipofuncţia măduvei osoase) asociată cu hipoproliferare (alterarea hematocitoblaştilor)
  - *anemie aplastică;*
- *anemii prin insuficienţă medulară* asociată cu *eritropoeză ineficientă:*
  - *afectarea sintezei de hemoglobină – anemii hipocrome* sau *feriprive;*
  - *afectarea sintezei ADN* (datorate deficitului factorilor de maturare) – *anemii megaloblastice;*

➢ **Anemii datorate pierderii sau distrugerii crescute a eritrocitelor (anemii periferice):**
- *anemii hemolitice:*
  - *de cauze intraeritrocitare;*
  - *de cauze extraeritrocitare.*
- *anemii posthemoragice:*
  - *acute;*
  - *cronice;*

Ţinând cont de faptul că o serie de stări patologice cum ar fi:
- infecţiile cronice;
- bolile endocrine: *insuficienţa hipofizară, mixedemul, insuficienţa corticosuprarenaliană;*
- reacţiile imunologice (boli de colagen, anemii hemolitice autoimune);
- intoxicaţiile;
- tumorile maligne metastazate medular;
- insuficienţa renală;
- cirozele hepatice;
- parazitozele intestinale;

pot produce secundar anemie, tratamentul etiologic al bolii de bază va corecta şi sindromul anemic. Tratamentul simptomatic al anemiei, fără tratamentul bolii de bază este fie ineficient, fie contraindicat putând agrava starea bolnavului (de exemplu, terapia cu ciancobalamină sau acid folic în tumorile maligne).

1.3. FARMACOTERAPIA ANEMIILOR DATORATE SCĂDERII PRODUCŢIEI DE ERITROCITE

1.3.1. Baze fiziopatologice

Anemia aplastică se produce prin afectarea celulei stem pluripotente, fiind caracterizată prin:
- hipocelularitate şi înlocuirea măduvei hematopoetice cu ţesut gras;
- clereance întârziat al fierului plasmatic (având drept consecinţă *hipersideremia*);
- pancitopenie.

Este o afecţiune care apare cu o incidenţă redusă (cca 1/100 000 subiecţi), în etiologia acesteia fiind incriminată o predispoziţie genetică peste care se suprapun factori favorizanţi:
- *agenţi chimici* (hidrocarburi aromatice);
- *medicamente* (AINS, citostatice, antitiroidiene, cloramfenicol, anticonvulsivante din clasa hidantoinelor);

- *agenţi biologici* (bacterii de tipul micobacteriilor, *Brucella*; virusuri precum virusurile gripale, virusurile hepatitice B, C, D, citomegalovirusurile);
- *agenţi fizici* (radiaţii ionizante);
- *factori imunologici* (la cei cu predispoziţie genetică).

Anemia feriprivă se caracterizează printr-un deficit de sinteză a hemoglobinei, datorită lipsei unei cantităţi suficiente de fier care să fie încorporat în molecula hemului.

1.3.2. Tratamentul anemiei aplastice/hipoplastice

- *simptomatic* (antibioterapie, transfuzii de sânge);
- *imunosupresiv*;
- *mielostimulator* (corticosteroizii, androgenii de sinteză);
- *transplant medular* (în formele severe).

1.3.3. Tratamentul anemiei feriprive (anemia hipocromă)

Baze fiziopatologice

Fierul este necesar pentru sinteza şi funcţia hemoglobinei, mioglobinei, precum şi a altor substanţe (enzime). Anemiile feriprive sunt anemii care se datorează scăderii accentuate a rezervelor de fier din organism. De aceea, anemiile feriprive (hipocrome) apar prin deficitul sintezei de hemoglobină, consecutiv carenţei de fier.

Cantitatea de fier din organism este de aproximativ 4 g din care:
- 65% se găseşte în hemoglobină (reprezentând fierul funcţional);
- 4-5% este prezent în mioglobină;
- 1% în componenţa altor structuri importante în oxidarea intracelulară (citocromi);
- 0,1% legat de *transferina* din plasmă care reprezintă *fierul circulant;*
- 15-30% sub formă de agregate reprezentând *fierul de rezervă* (feritină, hemosiderină) din ficat, splină sau măduva oaselor.

Formele de rezervă ale fierului care cuprind hidroxid feric legat de proteine sunt reprezentate de feritină şi hemosiderină, aceasta din urmă fiind formată din agregate de feritină, mai greu mobilizabile. De aceea, raportul feritină/hemosiderină furnizează informaţii privind nivelul şi proporţia disponibilă de fier de rezervă.

Anemia feriprivă apare ca urmare a scăderii cantităţii de fier din organism, fie prin pierderi crescute, fie prin aport redus sau datorită unor necesităţi sporite.

Cauzele carenţei de fier :
- *Pierderi crescute:*
  - ulcere gastro-duodenale;
  - tumori gastro-duodenale;
  - colite ulceroase, eroziuni gastrice cauzate de AINS;
  - menoragii, metroragii, fibroame, tulburări hormonale;
  - donări de sânge repetate;
  - sângerări repetate, de intensitate redusă (epistaxis, hemoroizi, hemoptizii, bronşiectazie)
- *Aport insuficient:*
  - dietă vegetariană severă;
  - aclorhidrie;
  - rezecţii gastrice;
  - enterocolite;
  - pelagră;
  - sindroame de malabsorbţie;
  - tulburări de transport (nivelul seric redus al transferinei, ca urmare a diminuării sintezei sale hepatice, conduce la depunerea fierului în ţesuturi - *hemocromatoză);*
  - nevoi crescute (sarcină, lactaţie, perioadă de creştere).

FIERUL

Prop. fiz.chim.: pentru administrarea orală se preferă sărurile feroase anorganice (sulfat feros) sau organice (glutamat, gluconat, lactat, succinat, fumarat) care se prezintă sub forma unor pulberi cu conţinut diferit în fier în funcţie de substanţă; pe cale parenterală se utilizează complecşi coloidali ai fierului trivalent.

Fcin.: fierul provenit din alimente sau cel medicamentos este menţinut în forma absorbabilă, feroasă (Fe^{2+}) sub acţiunea acidului clorhidric. În intestinul subţire (la nivelul duodenului şi jejunului) este absorbit după transformare în Fe^{3+} printr-un mecanism saturabil, legându-se de o globulină plasmatică - *apotransferina*, cu formarea complexului *fier-transferină* - forma de transport a fierului. Fierul legat de transferină este uşor disociabil putând fi cedat cu uşurinţă fie eritroblaştilor din măduva hematogenă care au receptori specifici pentru transferină şi utilizează fierul preluat pentru sinteza hemului, fie celulelor reticulo-endoteliale sau hepatocitelor. La acest nivel, fierul se leagă de *apoferitină* şi este stocat formând complexe de tip hidroxid feric –proteină precum *feritina*, uşor mobilizabile la nevoie sau *agregate de feritină* (*hemosiderina*), mai greu de mobilizat (figura nr. VIII.1).

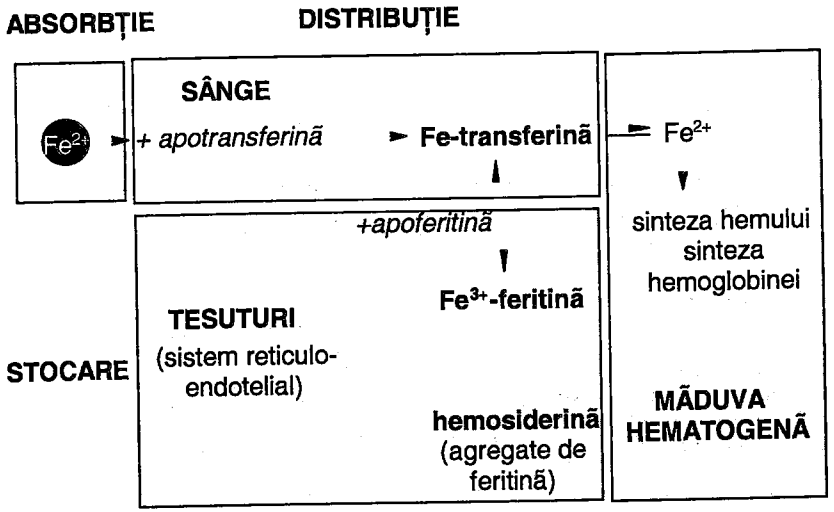


Fig. VIII.1 – Absorbţia, transportul şi stocarea fierului

Cantitatea de fier ajunsă în sânge disponibilă pentru hematopoeză depinde de:
- numărul receptorilor membranari ;
- depozitele de fier;
- cantitatea de feritină şi transferină.

La încheierea ciclului de viaţă a eritrocitelor, fierul este recirculat fiind preluat de sistemul reticuloendotelial şi depozitat sub formă de *feritină* sau este preluat de transferină şi refolosit la nivelul măduvei osoase la sinteza hemului. O mică parte este eliminat pe cale biliară, apoi reabsorbit, cantitatea eliminată zilnic prin fecale fiind de cca. 1 mg.

Datorită faptului că absorbţia este dependentă de apotransferină la nivelul intestinului subţire, absorbţia este crescută în condiţii carenţiale şi redusă când depozitele de fier sunt normale prin saturarea apotransferinei *(blocaj al mucoasei)*, prin acest mecanism realizându-se reglarea absorbţiei orale a fierului.

Dieta normală zilnică conţine 8-20 mg fier, din care se absoarbe aproximativ 10%, mai mult în anemia feriprivă, când rata absorbţiei creşte (15-40%).

Administrarea parenterală creste rapid sideremia, apoi fierul este preluat de sistemul reticulo-endotelial hepatic şi splenic şi redistribuit măduvei osoase.

Fdin.: fierul are un rol fiziologic important intervenind în numeroase procese metabolice:
- intră în componenţa hemoglobinei, legarea şi transportul tisular al oxigenului făcându-se prin legarea coordinativă la nivelul Fe^{2+} din molecula hemului;
- intervine în lanţul respirator, fiind un constituent al citocromilor;
- intervine în secreţia gastrică (hiposideremia scade secreţia gastrică);
- favorizează dezvoltarea şi menţinerea integrităţii ţesuturilor epiteliale;
- intervine în apărarea antiinfecţioasă nespecifică, prin intermediul sistemului reticulo-endotelial;

Ftox: *Reacţii adverse:*
- constipaţie (prin legarea hidrogenului sulfurat, cu un rol important în menţinerea peristaltismului normal; prin formarea sulfurii de fier scaunul se colorează în negru – *falsă melenă*);
- diaree (prin lezarea epiteliului intestinal, mai ales la doze mari);
- iritaţie gastrică, greţuri, epigastralgii;
- hemocromatoză (mai ales la administrare parenterală la doze mari) care poate evolua spre ciroză hepatică sau fibroză pancreatică;
- colorarea tegumentelor în brun (administrarea parenterală se face prin deplasarea pielii, administrare în formă de Z);
- alergie, flebită, tulburări vasomotorii, hipotensiune, convulsii, şoc anafilactic (la administrare parenterală);

CI.: hemocromatoză, hemosideroză, anemie hemolitică, talasemie.

Precauţii: ulcer gastro-duodenal, colită.

Intoxicaţia acută: se manifestă prin iritaţie gastro-intestinală (diaree, colici), şoc, citoliză hepatică, acidoză metabolică şi comă. *Antidot: desferoxamina* (acid polihidroxamic de provenienţă fungică, produs de *Streptomyces pilosus)* , chelator specific al fierului cu care formează combinaţii complexe solubile, neionizabile, netoxice şi care se elimină pe cale renală; se poate administra atât oral, cât şi parenteral.

Intoxicaţia cronică: hemocromatoză cu afectarea ficatului (ciroză) şi a pancreasului (fibroză, diabet zaharat).

Fter.: sărurile de fier sunt utilizate în tratamentul anemiei feriprive. În general, se respectă câteva criterii importante privind tratamentul cu fier:
- se preferă administrarea orală a sărurilor de fier, deoarece reglarea absorbţiei fierului se face la nivelul mucoasei intestinale, transferul fierului în sânge fiind dependent de nivelul de saturare a apotransferinei;
- tratamentul trebuie să asigure corectarea anemiei, dar şi refacerea depozitelor tisulare de fier (nivelul sideremiei se normalizează în cca. 3 săptămâni, dar refacerea depozitelor necesită un tratament oral de 4-6 luni);
- corectarea anemiei conduce la regresia simptomatologiei – cu *diminuarea tulburărilor la nivelul nutriţiei epiteliilor* (glosite, deformaţii unghiale, ragade), a asteniei, a dispneei de efort;
- tratamentul parenteral se face *numai când administrarea orală nu este posibilă* sau când sideremia şi valorile hemoglobinei sunt foarte scăzute, impunând un tratament injectabil.

Fierul se poate administra profilactic în sarcină şi alăptare, în perioada de creştere, la cei gastrectomizaţi.

Fgraf.: *Produse cu administrare orală:*
- Glutamat feros (*Glubifer*), drajeuri de 100 mg (cu 21-22% Fe);
- Sulfat feros (*Ferrogradumet, Tardyferon*), comprimate retard 105 mg (cu 20% Fe);

- Gluconat feros (*Ferglurom*), fiole buvabile (cu 12, respectiv 24 mg fier /fiolă);
- Fumarat feros (*Ferrum Hausmann, Ferronat*), sirop 50 mg Fe/5 ml;
- Ferocolinat (*Fer-sol*), soluţie de uz intern 200 mg Fe/ml:

Produse cu administrare parenterală:

- Dextriferon (*Fier polimaltozat*), fiole inj. 100 mg/2 ml;
- Fier sorbitex (*Jectofer*), fiole inj. 100 mg Fe/2 ml

Interacţiuni medicamentoase:

Scad absorbţia fierului: antiacidele, cimetidina, cafeina, colestiramina, produsele lactate, acidul citric;

Cresc absorbţia fierului: acidul ascorbic, fructoza, cisteina, alcoolul.

Fierul diminuează absorbţia orală a tetraciclinelor.

1.3.4. Tratamentul anemiei prin deficit al factorilor de maturare (anemia megaloblastică)

Baze fiziopatologice

Anemiile megaloblastice sunt afecţiuni datorate sintezei deficitare a ADN-ului. Deficitul de cobalamină (vitamina B_{12}) şi acid folic – factori de maturare a eritrocitelor – stă la baza majorităţii anemiilor megaloblastice, ducând la formarea megaloblaştilor. Carenţa vitaminei B_{12} sau a acidului folic afectează în primul rând celulele cu un turnover rapid – precursorii hematopoetici şi celulele epiteliale gastro-intestinale.

Deficitul de vitamină B_{12} conduce la o carenţă tisulară de folat, prin afectarea sintezei tetrahidrofolatului, împiedicând transferului grupelor metil. Această reacţie biochimică este dependentă de cobalamină şi conduce la diminuarea sintezei formei conjugate a acidului folic, forma conjugată a acidului folic având nucleul pteroic substituit cu resturi de acid glutamic. Interrelaţiile biochimice între vitamina B_{12} şi acidul folic, precum şi rolul acestora în metilarea uracilului (caracteristic moleculei de ARN) în timină (prezentă în molecula de ADN) este prezentată în figura VIII.2. Practic are loc conversia acidului dezoxiuridilic (dUMP) în acid dezoxitimidinic (dTMP). Acest proces biochimic este afectat în anemia megaloblastică şi explică creşterea raportului între ARN şi ADN.

O formă particulară a anemiei megaloblastice este anemia pernicioasă (anemia Biermer) care apare datorită atrofiei mucoasei gastrice devenite incapabilă să secrete factorul intrinsec (Castle) indispensabil pentru absorbţia vitaminei. În apariţia anemiei Biermer sunt incriminaţi factori genetici, iar afectarea mucoasei stomacale poate evolua spre cancer gastric.

Carenţa de vitamină B_{12} poate avea următoarele cauze:

- aport insuficient (la indivizii cu regim vegetarian strict);
- tulburări de absorbţie (formarea insuficientă sau anormală a factorului intrinsec Castle, datorată unei suferinţe gastrice, unei boli autoimune cu formare de anticorpi antifactor intrinsec, rezecţii de stomac, cancer gastric, inflamaţii, pancreatită cronică cu apariţia consecutivă a unei malabsorbţii);
- utilizare deficitară datorată unei deficienţe enzimatice (lipsa transcobalaminei II - Tc II);
- consum crescut (sarcină, boli neoplazice, hipertiroidie, parazitoze intestinale, mai ales infestarea cu *Diphylobotrium latum*);
- administrare de medicamente: inhibitori ai sintezei de ADN (analogi ai bazelor purinice şi pirimidinice), protoxidul de azot (care cauzează descompunerea cobalaminei).

Deficitul de acid folic poate fi cauzat de:

- aport insuficient, datorat unui regim alimentar sărac în produse de origine vegetală;
- tulburări de absorbţie;
- tulburări de utilizare: alcoolismul cronic (cu afectare hepatică până la ciroză);

- administrare de medicamente: inhibitori ai sintezei de ADN (analogi ai bazelor purinice şi pirimidinice), antifolice (metotrexat, inhibitorii dihidrofolat reductazei), antiepileptice inductoare enzimatice (fenitoina, fenobarbitalul, primidona).

Trebuie menţionat faptul că există şi anemii independente de vitamina B_{12} şi/sau acid folic – *anemii macrocitare fără megaloblastoză*.

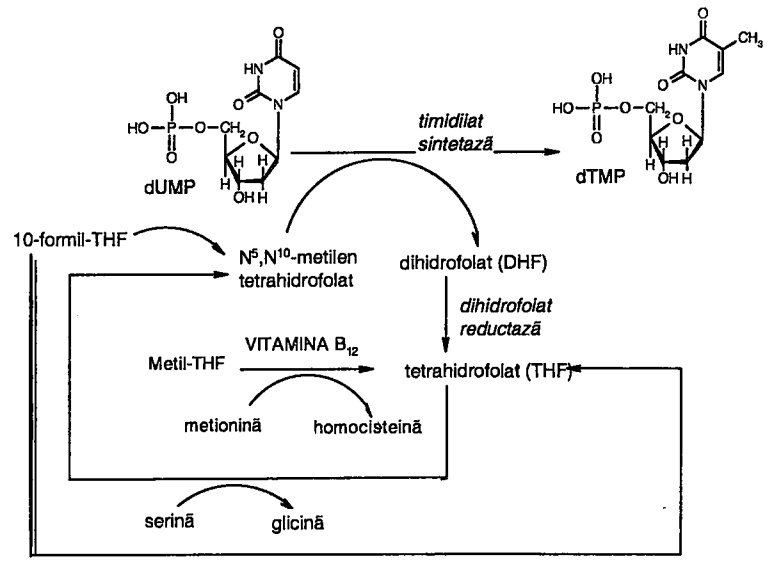


Fig. VIII.2 – Interrelaţii biochimice între cobalamină şi acidul folic

COBALAMINELE

Scheletul structural al cobalaminei naturale şi a congenerilor ei (ciancobalamina, hidroxocobalamina) este format dintr-un nucleu care cuprinde un inel similar porfirinei, care înglobează un atom de cobalt. Substanţa nu este sintetizată în organism, organismul uman fiind dependent de aportul exogen. Sursele alimentare de vitamina B_{12} sunt produse animale (carne, ficat, lactate), iar necesarul zilnic este de cca. 2-2,5 μg.

Fcin.: *Absorbţia* - cobalamina este eliberată din alimente în timpul procesului de digestie gastrică, sub acţiunea acidului clorhidric şi a proteazelor. Absorbţia cobalaminei necesită mai multe etape:

- formarea unui complex stabil la nivel gastric cu o proteină – factor R (care aparţine unui grup de glicoproteine);
- eliberarea cobalaminei la nivel duodenal şi legarea acesteia de factorul Castle (numit şi factor intrinsec), produs de celulele parietale ale stomacului;
- absorbţia cobalaminei în urma legării complexului vitamină B_{12}-factor intrinsec de receptori specifici situaţi în ileonul distal;

Distribuţia – vitamina B_{12} absorbită se leagă de transcobalamină (TC), cu ajutorul căreia este transportată în sânge, fiind apoi preluată de către ficat şi măduva osoasă. La nivel hepatic se constituie depozite de cobalamină, care asigură rezerve metabolice suficiente să acopere lipsa aportului timp de câţiva ani.

Fdin.: în organismul uman, ciancobalamina este convertită în două forme active metabolic: *metilcobalamina* şi *adenozilcobalamina.* Rolul fiziologic al metilcobalaminei este transformarea metabolică a tioaminoacizilor, intervenind în sinteza metioninei din homocisteină. Această cale metabolică este implicată în sinteza acidului tetrahidrofolic şi, implicit, a nucleotidelor din compoziţia ADN-ului.

Adenozilcobalamina catalizează conversia metil-malonil coenzimei A la succinil coenzima A. Carenţa vitaminică afectează această reacţie enzimatică conducând la sinteza deficitară a succinilcoenzimei A şi la acumularea precursorilor acesteia. Consecinţa acestui fapt este formarea unor derivaţi lipidici cu catenă lungă care înlocuiesc acizii graşi fiziologici în lipidele neuronale explicând în parte complicaţiile neurologice ale deficitului de vitamină B_{12}. Procesele biochimice dependente de cobalamină sunt prezentate în figura nr. VIII.3.

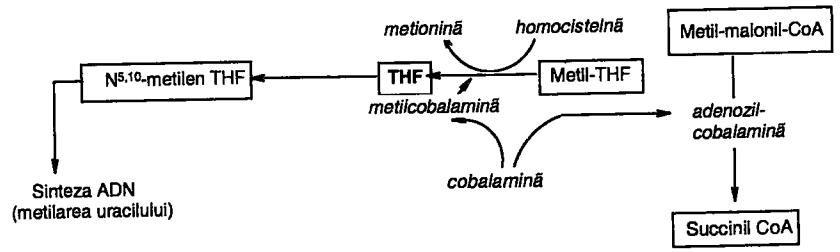


Fig. VIII.3. – Procese biochimice dependente de vitamina B_{12}

- Cobalamina are acţiune neurotropă fiind esenţială în procesele fiziologice de care depinde integritatea fibrelor mielinice;
- Procesul de maturare normală a eritrocitelor este strict dependent de vitamina B_{12}, lipsa acesteia determinând modificări hematologice tipice (macrocitoză, anizocitoză, poikilocitoză, hipersegmentarea nucleului neutrofilelor) şi ale măduvei hematopoetice (precursorii seriei eritrocitare au dimensiuni foarte mari, maturarea citoplasmei fiind mult accelerată faţă de dezvoltarea nucleului, iar eritroblaştii sunt distruşi în mare parte înainte de eliberarea lor în circuitul sanguin); dacă deficitul este sever şi prelungit, apare pancitopenia;
- Vitamina B_{12} contribuie la troficitatea mucoasei digestive, carenţa fiind asociată cu gastrită atrofică, glosită, hipotrofia epiteliului intestinal;
- Coenzima vitaminei B_{12} (dibencozida) intervine în metabolismul proteic, activând procesele de creştere şi diferenţiere celulară.

Ftox.:

Reacţii adverse: urticarie, exantem, foarte rar, şoc anafilactic (se testează în prealabil sensibilitatea).

Contraindicaţii: antecedente de alergie la vitamina B_{12}, tumori maligne, poliglobulii.

Fter.: administrarea curativă a vitaminei B_{12} se face numai parenteral, administrarea orală fiind de obicei ineficientă deoarece anemia megaloblastică este asociată cu lipsa factorului intrinsec. Tratamentul produce:

- ameliorarea rapidă a modificărilor hematologice, reticulocitoză, remisiunea anemiei în câteva săptămâni cu vindecare clinică;

- influenţarea favorabilă a tulburărilor nervoase recent apărute în cursul anemiei megaloblastice, a neuropatiilor; leziunile vechi pot fi ireversibile;
- *anemia megaloblastică cauzată de deficitul de cobalamină tratată numai cu acid folic poate regresa, dar leziunile neurologice progresează;*
- atrofia mucoasei gastrice, aclorhidria, lipsa factorului Castle care depinde de capacitatea stomacului de a-l sintetiza, anemia aplastică cauzată de tratamentul cu cloramfenicol *nu sunt influenţate*;

Pentru acţiunea trofică, vitamina B_{12} poate fi utilizată şi în alte patologii nelegate de anemia megaloblastică:

- hepatite cronice, ciroze;
- tireotoxicoză;
- scleroză în plăci;
- nevralgie de trigemen;
- sterilitate;
- malnutriţie.

Fgraf: ***Vitamina B_{12}*** (fiole injectabile conţinând 0,050 mg (50 μg), 1 mg (1000 μg) **ciancobalamină**). În organism, ciancobalamina este convertită în formele active biologic (metilcobalamina, adenozilcobalamina).

Posologie: în anemie megaloblastică confirmată, se administrează 100 μg/zi i.m., timp de o săptămână, apoi de două ori pe săptămână, timp de 6 săptămâni. Tratamentul de întreţinere trebuie efectuat lunar cu 0,1 mg (100 μg) sau la 2 luni cu 1 mg (1000 μg) pe tot parcursul vieţii. Dozele mari depăşesc capacitatea de legare a transcobalaminei, o mare parte din vitamină, eliminându-se pe cale urinară.

Există numeroase preparate polivitamice care conţin ciancobalamină, care pot fi utilizate în scop profilactic (la vegetarieni, în sarcină etc.).

Hidroxocobalamina este asemenătoare ciancobalaminei, faţă de care are avantajul unei eliminări renale mai lente. Are aceleaşi indicaţii şi se utilizează în aceleaşi doze ca şi ciancobalamina.

ACIDUL FOLIC

Prop. fiz. chim.: este format dintr-un nucleu structural care cuprinde nucleul pteridinic, acidul *p*-aminobenzoic şi 1-4 resturi de acid glutamic.

Se prezintă sub forma unei pulberi galbene microcristaline, cu o solubilitate redusă în apă. Este cunoscut şi sub denumirile de acid pteroil-glutamic, vitamina M, vitamina B_9. Sursele alimentare de acid folic cuprind produse vegetale proaspete, drojdia de bere, carne, ficat, practic substanţa fiind prezentă în cantităţi suficiente în dietă. Cu toate acestea poate apărea un sindrom carenţial, fierberea prelungită a alimentelor ducând la distrugerea a peste 90% din vitamina conţinută.

Necesarul zilnic de acid folic la adult este de cca. 100 μg, sursele alimentare depăşind cu mult această cantitate.

Fcin.: *Absorbţia* – se absoarbe bine din tubul digestiv, mai ales în porţiunea distală a intestinului subţire.

Distribuţia – transportul în sânge se face în formă legată de proteinele plasmatice, iar stocarea rezervelor se face la nivel hepatic, formele de depozit acoperind necesarul pentru 1-3 luni.

Eliminarea se face preponderent pe cale renală, mai puţin prin fecale şi prin secreţia sudorală, dar catabolismul şi eliminarea sunt mai rapide decât pentru cobalamină.

Fdin: funcţiile metabolice ale acidului folic au fost prezentate schematic în figura nr. VIII.2. Acidul folic este convertit metabolic în formă activă biologic (acid folinic), în cataliza reacţiilor enzimatice implicate în acest proces intervenind vitamina B_{12} şi acidul ascorbic. Acidul folinic are rolul de a transfera grupări metil, intervenind asfel în formarea timinei din uracil, reacţie importantă pentru maturarea eritrocitelor.

Ftox.: chiar în doze mari, acidul folic este bine suportat, neproducând efecte adverse.

CI: tumori maligne, exceptând cazurile de anemie megaloblastică prin deficit de acid folic.

Interacţiuni medicamentoase: Acidul folic creşte absorbţia vitaminelor A, E, K. *Nu se asociază cu sulfamide* – antagonism la nivelul acţiunii antimicrobiene a acestora şi cu *medicamente antifolice.*

Fter: se administrează profilactic în sarcină şi lactaţie, după gastrectomie în doză de 1 mg/zi. Curativ, se utilizează în anemia megaloblastică, alături de ciancobalamină. Dozele uzuale de acid folic 5-15 mg/zi. Se poate utiliza şi în *anemie hemolitică* refăcând parţial echilibrul între producerea hematiilor şi distrugerea lor crescută în periferie.

Fgraf.: *Acid folic,* 5 - 15 mg într-o priză, la aceeaşi oră.

1.4 FARMACOTERAPIA ANEMIILOR DATORATE PIERDERII CRESCUTE DE ERITROCITE

1.4.1. Baze fiziopatologice

Pierderea crescută de eritrocite încadrează două forme de anemie în care abordarea farmacoterapeutică diferă în funcţie de etiologie şi de gravitatea sindromului anemic: *anemiile hemolitice* şi *anemiile posthemoragice.*

Anemiile hemolitice reprezintă un grup de afecţiuni congenitale sau dobândite caracterizat prin dezechilibrul între liza hematiilor în periferie care depăşeşte capacitatea măduvei de a înlocui hematiile distruse. Scurtarea duratei normale de viaţă a hematiilor este consecinţa unor fenomene biochimice care scad rezistenţa membranei eritrocitare ducând la uzura lor prematură şi la liză celulară.

Anemiile hemolitice se pot clasifica în:

- *anemii prin defecte intraeritrocitare* - sunt datorate unor defecte ale membranei eritrocitare sau deficitului enzimatic care are drept consecinţă modificări ale permeabilităţii sau ale elasticităţii hematiilor.
  În funcţie de mecanismul de producere a hemolizei deosebim:
  - *defecte ale membranei hematiilor* (congenitale sau dobândite);
  - *deficitul unor enzime – glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G-6-P-DH)* asociat cu apariţia unor reacţii adverse de tip idiosincrazic la administrarea unor medicamente (antimalarice, sulfamide etc.);
  - *anomalii ale globinei de ordin cantitativ* sau *calitativ* (hemoglobinopatii cantitative de tipul talasemiilor, hemoglobinopatii calitative precum siclemia – hemoglobinoza S, hemoglobinopatia methemoglobinizantă);
- *anemii extraeritrocitare cauzate de factori imunologici*, precum:
  - *incompatibilitatea de grup sangvin* (reacţii transfuzionale);
  - *incompatibibilitatea de Rh* (hemoliza nou-născutului);
  - *boli autoimune* (colagenoze);

  - *reacţii alergice de tip anafilactic* (I), de tip *citolitic-citotoxic (II) cu formare de anticorpi antieritrocitari* sau prin *complexe imune* (III);
- *anemii extraeritrocitare cauzate de agresiuni neimunologice*, precum:
  - *agenţi biologici* (bacterii, virusuri, paraziţi intraeritrocitari de tipul plasmodiilor);
  - *agenţi chimici* (solvenţi organici, pesticide);
  - *toxine de origine vegetală sau animală.*

Anemiile poshemoragice apar în urma unei hemoragii masive şi rapide, iar efectele imediate depind de durata şi volumul de sânge pierdut. Pierderea unei treimi din volumul sanguin poate fi fatală, dar şi volume mai mici pot conduce la modificări tensionale majore ducând la instalarea şocului hemoragic.

În schimb, pierderea cronică a unor cantităţi mici de sânge (epistaxis, hemoroizi, metroragii etc.) nu implică asemenea riscuri, dar poate conduce la anemie.

După o hemoragie, plasma pierdută se reface în aproximativ 3 zile, ceea ce va conduce la scăderea masei eritrocitare, cu diminuarea consecutivă a hematocritului. Eritrocitele se refac în mod normal după 30 de zile sau chiar mai mult.

1.4.2. Tratament

În cazul **anemiei hemolitice** abordarea terapeutică urmăreşte următoarele aspecte de ordin farmacologic:

- tratament simptomatic;
- corticoterapie în anemiile hemolitice produse prin mecanism imunologic.

Anemia posthemoragică se tratează diferit, în funcţie de gravitatea şi durata pierderii de sânge:

- pierderea cronică de sânge în cantităţi mici conduce la anemie feriprivă, iar tratamentul va fi cel corespunzător acesteia;
- hemoragia acută cu pierderi mari de sânge necesită înlocuirea rapidă a volumului plasmatic pierdut, fiind o urgenţă medicală care necesită administrarea de substituenţi de plasmă.

1.5 FARMACOLOGIA ALTOR TIPURI DE ANEMIE

1.5.1. Tratamentul anemiei din insuficienţa renală cronică

ERITROPOETINA

Eritropoetina este o glicoproteină produsă de celulele peritubulare renale care stimulează eritropoeza la nivel medular. Rata sintezei eritropoetinei este crescută în hipoxie, anumite situaţii patologice conducând la diminuarea sintezei de eritropoetină (insuficienţa renală cronică) cu anemie consecutivă. De asemenea, eritropoetina poate fi utilizată în cazuri de anemie prin hipoproliferarea măduvei osoase. În terapia umană se foloseşte eritropoetina recombinată obţinută prin inginerie genetică.

Prop. fiz.chim.: eritropoetina umană recombinată este o glicoproteină purificată, polipeptida componentă conţinând 165 aminoacizi.

Fcin.: se administrează parenteral, intravenos sau subcutanat.

- la injectarea subcutanată acţiunea se instalează lent, cu un pic plasmatic la 14 h şi o biodisponibilitate relativă faţă de calea intravenoasă de 5 ori mai redusă;
- timpul de înjumătăţire după administrare intravenoasă este de cca. 5 ore;

Fdin.: eritropoetina este un factor de creştere hematopoetic cu acţiune la nivel medular influenţând în sens favorabil dezvoltarea şi diferenţierea seriei roşii.

Mecanismul de acţiune constă în:

- favorizarea diferenţierii celulei stem pluripotente în favoarea formării proeritroblaştilor;
- creşterea ratei sintezei hemoglobinei necesitând depozite tisulare adecvate de fier;
- favorizarea eritropoezei manifestată prin reticulocitoză.

Ftox.: Eritropoetina poate produce reacţii adverse grave, datorită eritropoezei intense, de aceea se monitorizează nivelul hemoglobinei:

- hipertensiune arterială, uneori gravă cu encefalopatie hipertensivă;
- convulsii;
- cefalee, tulburări vizuale, vomă;
- tromboză;
- frisoane, sindrom pseudogripal;
- reacţii cutanate, edeme.

CI.: hipertensiune arterială;

Precauţii: suplimentarea cu fier, deşi necesară, poate creşte marcat eritropoeza cu favorizarea apariţiei hipertensiunii; produsul este pe lista substanţelor interzise la sportivi, fiind considerată dopantă de către Comitetul internaţional Olimpic.

Fter: eritropoetina are indicaţii limitate, sub control strict medical în:

- anemia consecutivă insuficienţei renale cronice, mai ales la bolnavii dializaţi;
- anemia non-renală cu nivele scăzute ale eritropoetinei endogene;
- în anemii datorate întârzierii procesului de sinteză la nivel renal, în cazul nou-născuţilor prematuri;
- la bolnavii cu anemie centrală cu hipoplazia măduvei hematogene consecutivă tratamentului cu citostatice sau mielosupresive;
- în anemia cauzată de azidotimidină (AZT) la bolnavii cu sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA);

Fgraf: i.v. lent (în 1-2 min.), iniţial 40 – 50 U/ kg, de 3 ori / săptămână; doza este crescută la 1 lună, cu 25 U/ kg; (se poate ajunge până la doza max. de 200-240 U/ kg de 3 ori / săptămână).

1.5.2. Tratamentul anemiei sideroblastice

1.5.2.1. Baze fiziopatologice

Anemia sideroblastică este o anemie microcitară hipocromă cauzată de scăderea sintezei de hemoglobină. Are loc acumularea consecutivă intracelulară a fierului în celulele eritroide.

În etiologia acestei forme de anemie intervine carenţa de piridoxal-fosfat, formă activă a vitaminei B_6 care poate fi cauzată de:

- aport insuficient de piridoxină (frecvent la alcoolici);
- substanţe medicamentoase care antagonizează efectele vitaminei (tratamentul antituberculos cu izoniazidă sau pirazinamidă);
- consum crescut datorită creşterii ratei sintezei proteice în unele boli neoplazice;
- terenul congenital (anemia sideroblastică ereditară).

1.5.2.2. Farmacoterapie şi Farmacografie:

Formele dobândite de anemie sideroblastică răspund uneori la tratamentul cu vitamina B_6 (piridoxina) în doze farmacologice (50-250 mg/zi).

2. MEDICAŢIA ANTIHEMORAGICĂ (HEMOSTATICĂ)

2.1. BAZE FIZIOLOGICE

Hemostaza este procesul fiziologic care intervine prompt pentru oprirea unei hemoragii, care se desfăşoară în mai multe etape:

- *spasmul vascular* care constă în vasoconstricţia vasului lezat – *hemostaza primară* (vasoconstricţia determină scăderea debitului sanguin local şi se produce reflex, datorită excitaţiei mecanice de la nivelul leziunii);
- *agregarea plachetelor* cu formarea trombului plachetar (cheag alb); la nivelul leziunii plachetele devin adezive şi formează ADP şi tromboxan A_2 care favorizează creşterea adezivităţii trombocitelor învecinate; în continuare are loc modificarea trombocitelor care eliberează serotonină şi tromboplastină;
- *coagularea propriu zisă* sau *hemostaza secundară* se bazează pe:
  - formarea complexului tromboplastinic, complex activator al protrombinei;
  - *protrombina* activată este convertită în *trombină* ;
  - *trombina* activată catalizează transformarea *fibrinogenului* solubil în monomeri fibrinici care se condensează apoi în *fibrină* insolubilă.

Esenţa coagulării constă în transformarea fibrinogenului solubil în fibrină insolubilă, sub acţiunea trombinei activate.

În procesul de coagulare intervin:

- mecanisme intrinseci (care se produc în sânge) , ca urmare a contactului cu endoteliul vascular lezat;
- mecanisme extrinseci determinate de tromboplastina tisulară eliberată de ţesutul traumatizat; tromboplastina tisulară cuprinde fosfolipide membranare şi factorul tisular (FT) – o glicoproteină cu proprietăţi proteolitice;

Ambele mecanisme ale coagulării se declanşează simultan.

Un rol important în procesul de coagulare a sângelui îl are un sistem de proteine specifice numite *factori ai coagulării.*

Ionii de calciu sunt indispensabili în procesul normal al coagulării sângelui, intervenind în majoritatea etapelor declanşate ca urmare a lezării vasului. Substanţele care chelatează calciul au acţiune anticoagulantă *in vitro* putând fi utilizate la recoltarea probelor de sânge (acidul citric, K_3EDTA, fluorura de sodiu).

Interdepedenţa între leziunile vasculare şi factorii coagulării, precum şi mecanismul detaliat al procesului de hemostază al cărui produs final este cheagul de fibrină insolubilă sunt prezentate în figura nr. VIII.4.

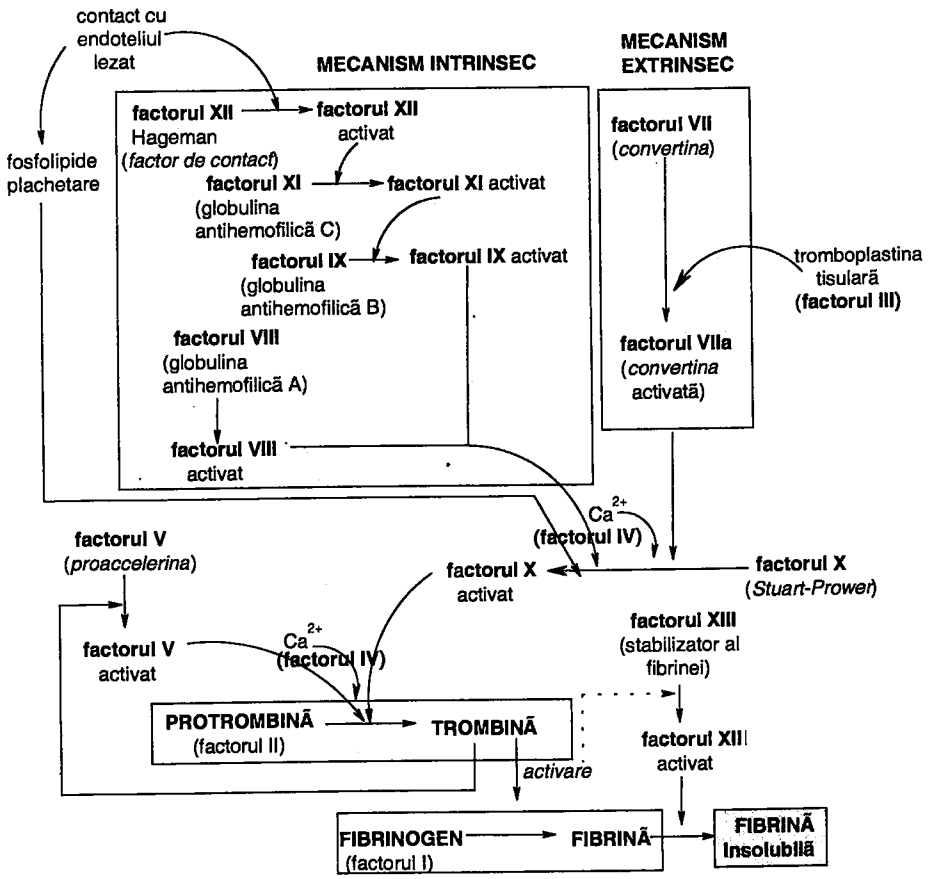


Fig. VIII.4. – Procesul de coagulare a sângelui

2.2. BAZE FARMACODINAMICE

Medicamentele hemostatice acţionează prin oprirea sângerării.

Clasificarea medicamentelor hemostatice

- *Hemostatice locale:*
  - **Adrenalina;**
  - **Trombina;**
  - **Gelatina;**
  - **Săruri ale metalelor (fier, aluminiu, săruri mixte);**
  - **Fibrina umană;**
  - **Oxiceluloza.**

- *Hemostatice generale folosite sistemic:*
  - *care intervin la nivelul procesului de coagulare:*
    - **vitaminele K ;**
    - **protamina;**
    - **factori ai coagulării;**
    - **batroxobina;**
  - *care cresc rezistenţa capilară:*
    - **carbazocroma;**
    - **etamsilatul;**
    - **flavonoidele.**
- *Antifibrinolitice:*
  - **Acidul aminocaproic;**
  - **Acidul tranexamic;**
  - **Aprotinina.**

2.3 HEMOSTATICELE LOCALE

Substanţele medicamentoase aparţinătoare acestei grupe acţionează prin:
- *vasoconstricţie* (adrenalina, noradrenalina în soluţie de 1/100000-1/5000 în hemoragii capilare, epistaxis, extracţii dentare);
- *precipitarea proteinelor* (clorura ferică, clorura de aluminiu, alaunul sub formă de soluţii sau creioane hemostatice utilizate în tăieturi superficiale datorită proprietăţilor astringente);
- *acţiune tromboplastinică* (venin de viperă, pulbere de tromboplastină – care activează protrombina şi procesul de coagulare);
- *transformarea fibrinogenului în fibrină*, la aplicare locală (trombina umană şi bovină);
- *prin absorbţia sângelui* servind ca matrice pentru formarea cheagului (fibrina umană, gelatina, oxiceluloza).

2.4 HEMOSTATICELE SISTEMICE

Medicamentele acestei grupe acţionează la nivelul factorilor coagulării, suplinind deficitul acestora sau intervenind în procesele care favorizează hemostaza - creşterea rezistenţei capilare.

2.4.1. Hemostatice sistemice care intervin la nivelul procesului de coagulare

VITAMINELE K

Prop. fiz. chim.: scheletul structural al vitaminelor K cuprinde un nucleu 2-metil-1,4-naftochinonic, care diferă prin substituenţii din poziţia 3. Substanţa naturală, *fitomenadiona (vitamina K_1)* este liposolubilă având un rest poliizoprenic şi se găseşte în produse de origine vegetală. În intestin, bacteriile saprofite sintetizează vitamina K_2. Derivatul sintetic este hidrosolubil – *menadiona sodiu bisulfit (vitamina K_3)*.

Fcin.: *Absorbţia* vitaminei naturale se face la nivel intestinal, necesitând o secreţie biliară eficientă. Derivaţii hidrosolubili se absorb pe cale orală chiar în absenţa bilei. Analogul vitaminei naturale obţinut prin sinteză chimică şi derivaţii sintetici se administrează parenteral. Vitamina se concentrează la nivel hepatic, stocarea asigurând rezerve pentru câteva săptămâni.

Metabolizarea se face prin glucuroconjugare, iar *eliminarea* prin bilă şi urină.

Fdin.: vitamina K este o coenzimă implicată în sinteza hepatică a:
- *protrombinei* (factorul II);
- *proconvertinei* (factorul VII);
- *globulinei antihemofilice B* (factorul IX);
- *factorului X* (Stuart-Prower).

Acţiunea catalitică a vitaminei K necesită integritatea funcţiei hepatice, intervenind în γ-carboxilarea radicalilor glutamici ai moleculelor glicoproteice. Derivaţii carboxilici rezultaţi intervin în legarea ionilor de Ca^{2+}, prin interacţiunea complexului rezultat cu fosfolipidele tisulare fiind favorizat procesul de coagulare.

Ftox.: derivatul natural este lipsit de toxicitate, dar analogii sintetici sunt mai toxici:
Reacţii adverse:
- *tulburări vasomotorii* în caz de administrare i.v. rapidă;
- *anemie hemolitică,* mai ales la cei cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază;
- *hiperbilirubinemie* datorită competiţiei cu pigmenţii biliari în procesul de glucuroconjugare, care poate favoriza icterul nuclear la nou născut;
- *methemoglobinemie;*

Contraindicaţii::
- *tromboembolie;*
- *tromboflebită.*

Fter.: vitamina K este indicată în :
- *hipovitaminoză K* (prin malabsorbţie, prin distrugerea florei intestinale datorită antibioterapiei, în secreţia insuficientă de bilă, la nou-născut şi sugar);
- *în stări hemoragice prin hipoprotrombinemie*;
- în supradozarea anticoagulantelor orale;

Fgraf: *Fitomenadionă,* fiole injectabile 10 mg/ml. Se administrează uzual 10 mg/zi; ca antidot în supradozarea anticoagulantelor orale, între 20 - 80 mg/zi.

SULFATUL DE PROTAMINĂ

Prop. fiz. chim.: este o pulbere gălbuie care conţine o polipetidă purificată din sperma de peşte;

Fdin.: datorită moleculei bazice inactivează rapid heparina şi congenerii săi, fiind folosită ca medicaţie antidot; efectul este urmarea unei interacţiuni de ordin fizico-chimic, dar excesul substanţei are efect anticoagulant.

Ftox.: *Reacţii adverse* – administrarea protaminei poate produce:
- *dispnee;*
- *bradicardie;*
- *hipotensiune;*
- *hemoragie* (paradoxal, prin supradozare).

Fgraf.: *Protamin sulfat,* fiole inj10 mg/ml, fiole de 5 ml; se utilizează ca medicaţie antidot în supradozarea heparinei, inj. i.v. lent, 1000 UAH; se repetă până la normalizarea timpului de protrombină.

FACTORII COAGULĂRII

Lipsa unor factori ai coagulării sau prezenţa lor deficitară este cel mai adesea condiţionată genetic, fiind transmisă recesiv, gena defectă fiind localizată pe cromozomul X, ceea ce explică manifestarea preponderentă la sexul masculin, femeile fiind doar purtătoare. Boala poartă numele de *hemofilie* şi este caracterizată prin sinteza deficitară a factorilor VIII (*hemofilia A,* cea mai frecventă), lipsa factorului IX (*hemofilia B* sau *boala Christmas*) şi se manifestă prin tendinţă crescută la sângerare fără hemostază eficientă, chiar în cazul unor traumatisme minore.

Factorul VIII - este un produs biologic care se prezintă sub forma unei pulberi liofilizate. Este utilizat ca tratament specific la bolnavii hemofilici, timpul de înjumătăţire (9-15 h) necesitând administrarea la interval de 12 ore.

Reacţii adverse:
- *alergii, formare de anticorpi* care limitează eficienţa tratamentului;
- *hemoliză,* la doze mari;
- *riscul transmiterii unor infecţii virale* (hepatită, SIDA);

Factorul IX – pulbere liofilizată se utilizează la bolnavii cu boală *Christmas* şi la persoanele care prezintă inhibitori ai factorului VIII în plasmă.

Reacţii adverse:
- *febră;*
- *cefalee;*
- *modificări tensionale;*
- *greaţă, vomă;*

Fibrinogenul uman (factorul I) se obţine din plasma umană sub formă de pulbere liofilizată. Se administerază i.v., în perfuzie, 1-2% în *afibrinogenia congenitală, sindrom de defibrinare.*

Factorul XIII (stabilizator al fibrinei) se utilizează în situaţiile în care sinteza acestuia este deficitară, fiind condiţionată genetic. Factorul XIII este o transglutaminază care stabilizează reţeaua de fibrină prin legături transpeptidice. Produsul se obţine din placenta umană, are un timp de înjumătăţire lung (cca. 14 zile).

BATROXOBINA (HEMOCOAGULAZA)

Prop.fiz.chim.: este o enzimă obţinută din veninul unor şerpi (*Botrops jararraca, Lachesis atrox*), dozată în unităţi.

Produsul conţine o fracţiune tromboplastinică şi o fracţiune trombomimetică, având efect hemostatic. Acţiunea hemostatică a batroxobinei nu este inhibată de heparină sau de antitrombina III.

Fcin.: latenţa este scurtă (15 minute), acţiunea fiind de durată (24 ore).

Fter.:
- hemoragii chirurgicale, ginecologie, oftalmologie, O.R.L.;
- menometroragii;

Ftox.: *manifestări alergice.*

Fgraf.: fiole cu 1 unitate Klobusitzky/ml.

2.4.2. Hemostatice sistemice care cresc rezistenţa capilară

CARBAZOCROMA

Carbazocroma este semicarbazona adrenocromului, acesta din urmă fiind un compus de oxidare a adrenalinei.

Fcin.:
- absorbţie bună pe cale orală; se utilizează şi parenteral;
- metabolizare hepatică redusă;
- eliminare urinară rapidă.

Fdin.:
- nu influenţează procesul de coagulare;
- creşte rezistenţa capilară, micşorând permeabilitatea;

Fter.:
- profilactic, înaintea intervenţiilor chirurgicale, cu eficacitate redusă;
- tratamentul hemoragiilor capilare.

Fgraf.: fiole 1,5 mg/5 ml; inj. i.v. în perfuzie lentă (diluată în sol 5% glucoză), 1,5 – 4,5 mg / zi la adult şi 0,75 – 3 mg la copii (până la 15 ani).

ETAMSILAT

Etamsilatul este un compus al acidului dihidroxibenzensulfonic.

Fcin.: *Absorbţia* pe cale orală este lentă , picul plasmatic fiind relativ tardiv (4 h); la administrare i.v. sau i.m., acţiunea apare mai rapid, dar este de durată mai scurtă (timpul de înjumătăţire fiind de cca. 8 h după administrare orală şi de 2 h la administrare parenterală).

Distribuţia se face predominant intravascular, legarea de proteine fiind mare (95%).

Eliminarea se face pe cale renală, substanţa nefiind metabolizată.

Fdin.:

- creşte rezistenţa capilară;
- măreşte gradul de adezivitate plachetară.

Ftox.: *Reacţii adverse:*

- *manifestări alergice, tulburări renale, nefropatii;*
- *greaţă, diaree, vomă;*

Fter.: se utilizează în:

- hemoragii prin fragilitate capilară;
- meno-, metroragii fără cauze precizate;.

Fgraf.: *Etamsilat* – sol. inj.125 mg/ml; compr.250 mg; se administrează 1500 mg/zi, oral,; parenteral 500 mg.

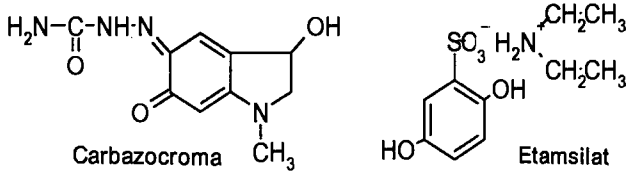


Fig. VIII.5. – Structurile chimice ale unor hemostatice care cresc rezistenţa capilară

COMPUŞII FLAVONICI

Flavonoidele au proprietăţi de reducere a fragilităţii capilare şi antioxidante, fiind încadrate în grupa vitaminelor P. Compuşii naturali au proprietăţi farmacocinetice dezavantajoase – absorbţie orală redusă (*Rutozida),* de aceea în terapie se folosesc cu precădere chelaţii metalici cu zinc sau flavonoidele sintetice (hidroxi-etil-rutozida – *Troxerutina).* Acestea cresc rezistenţa capilară şi se utilizează profilactic în doze mari.

2.5. MEDICAŢIA ANTIFIBRINOLITICĂ

ACIDUL ε-AMINOCAPROIC

Acidul ε-aminocaproic, aminoacid sintetic (acid amino-6-hexanoic), are acţiune antifibrinolitică, fiind util în *hemoragii prin hiperfibrinoliză.*

Fcin.: se administrează oral şi parenteral, nu este metabolizat, se elimină rapid pe cale urinară, timp de înjumătăţire scurt (2h);

Fdin.:

- inhibarea activatorilor plasminogenului (în doze mici);
- inhibarea formării plasminei , acţiune antiplasminică directă (în doze mari);
- acţiune diuretică osmotică (în doze mari);

Ftox:. *Reacţii adverse* – tulburări digestive (greaţă, vomă, diaree); *hipotensiune, bradicardie, aritmii* (la administrare i.v. rapidă).

CI.: stări trombotice, coagulare intravasculară diseminată, insuficienţă renală severă, sarcină.

Fter.: Substanţa este indicată în:

- *stări hemoragice prin hiperfibrinoliză;*
- *fibrinoliză locală* după intervenţii chirurgicale (prostatectomii, amigdalectomii);
- *hematurie, melenă;*
- *profilaxia hemoragiei după extracţii dentare;*

Fgraf.: *Acid aminocaproic,* fiole inj. 2 g/10 ml; borcane cu 200 g substanţă pentru uz p.o. sau local; se administrează fracţionat, i.v. sau oral 2 g iniţial, apoi la 2-3 ore, până la o doză totală de maximum 30 g/24 h.

ACIDUL TRANEXAMIC

Acidul tranexamic este un alt aminoacid de sinteză cu efecte asemănătoare acidului ε-aminocaproic, mai bine suportat decât acesta. Se administrează oral (până la 6 g pe zi) sau parenteral, în doze de până la 3 g, în mai multe prize.

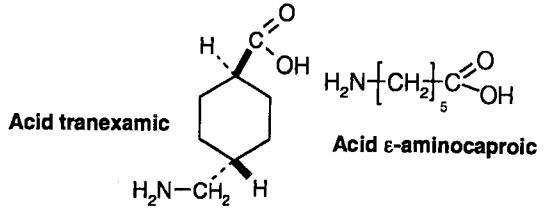


Fig. VIII.6. – Structurile chimice ale unor antifibrinolitice

ACIDUL AMINOMETILBENZOIC

Acidul aminometilbenzoic are proprietăţi antifibrinolitice; se utilizează oral sau parenteral, având aceleaşi indicaţii ca şi acizii tranexamic sau ε-aminocaproic.

APROTININA

Aprotinina este o polipeptidă de origine animală cu proprietăţi inhibitoare enzimatice.

Fcin.: se administrează i.v., timpul de înjumătăţire fiind de cca. 2,5 ore. Este inactivată şi eliminată pe cale renală.

Fdin.: inhibă acţiunea catalitică a unor proteaze: plasmina, activatorii plasminogenului, kalicreina, chimotripsina, tripsina.

Ftox.: aprotinina poate produce:

- *greaţă, vomă* (la administrare rapidă);
- *reacţii alergice,* uneori *şoc anafilactic;*

Cl.: alergie la aprotinină, coagulare intravasculară diseminată

Fter.:este indicată în:

- *sindroame hemoragice prin fibrinoliză;*
- *pancreatită acută;*
- *dermatite buloase.*

Fgraf.: sol. perf.– se administrează i.v., în urgenţe în doză de 250-500 unităţi prevăzute de *Farmacopeea Europeană* (55,6 unităţi Ph. Eur. corespund la 100 000 unităţi inactivatoare ale kalicreinei).

3. MEDICAŢIA ANTITROMBOTICĂ

3.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE ŞI FARMACODINAMICE

3.1.1. Baze fiziopatologice

Tromboza vasculară este o stare patologică care constă în apariţia unui *trombus* – cheag de sânge – într-un vas, apariţia sa fiind condiţionată de 3 factori:

- *Staza* (stagnarea circulaţiei sangvine, cu diminuarea fluxului);
- *Hipercoagulabitatea* (favorizată de stază);
- *Leziuni endoteliale.*

Stagnarea circulaţiei sanguine joacă un rol important în dezvoltarea *trombozei venoase;* se activează astfel procesul de coagulare, favorizând apariţia trombilor. Procesul de coagulare determină apariţia *trombusului roşu,* prin depunerea trombocitelor şi eritrocitelor în reţeaua de fibrină.

Procesul de coagulare poate fi afectat şi de deficienţe înnăscute sau dobândite ale factorilor care inhibă procesul de coagulare (*antitrombina III* sau *coheparina* implicată în inactivarea factorilor IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa; *proteina C* şi cofactorul acesteia, *proteina S,* care au un rol important în degradarea metabolică a factorilor V şi VIII activaţi).

Tromboza arterială îşi are originea într-o leziune a peretelui endotelial, care declanşează agregarea plachetară cu formarea *trombusului alb.*

Fibrinoliza este procesul invers coagulării care constă în desfacerea reţelei de fibrină insolubilă. Procesul fibrinolitic începe prin inducerea formării *activatorului plasminogenului* de către ţesutul endotelial lezat la nivelul căruia s-a format cheagul de sânge, după realizarea hemostazei. Acest activator converteşte *plasminogenul* în *plasmină,* enzimă proteolitică care produce liza cheagului.

3.1.2. Baze farmacodinamice

În funcţie de mecanismul de acţiune şi de procesul fiziologic influenţat (agregare plachetară, coagulare, fibrinoliză), medicamentele antitrombotice se clasifică în 3 grupe:

- *Anticoagulante:*
  - *naturale* (heparina, hirudina, heparine fracţionate, ancrod, sulodexid);
  - *de sinteză* (cumarine, indandione);
- *Antiagregante plachetare;*
- *Fibrinolitice.*

3.2. MEDICAŢIA ANTICOAGULANTĂ

3.2.1. Anticoagulante naturale

HEPARINA

Prop. fiz. chim.: heparina este un compus macromolecular format din subunităţi de glucozamină şi acid glucuronic care sunt esterificate cu resturi de acid sulfuric, molecula sulfatată având un caracter acid pronunţat. Masa moleculară poate varia în funcţie de numărul monomerilor şi de gradul de esterificare, acesta din urmă fiind în relaţie directă cu acţiunea anticoagulantă. Molecula heparinei este practic o mucopolizaharidă acidă, obţinută prin extracţie din plămânul sau intestinul de bovine. În organism este stocată în mastocite sub formă granulară alături de alte substanţe (histamină, ATP etc.).

Fcin.: nu se absoarbe pe cale orală, este activă numai la administrare parenterală (s.c., i.v). Nu se administrează i.m.

- $T_{1/2}$ este variabil, în funcţie de doză, de masa moleculară şi de subiect fiind între 1-3 ore;
- nu traversează bariera hemato-placentară, putând fi utilizată în timpul sarcinii;
- este metabolizată de *heparinază;*
- *eliminare renală,* prin filtrare glomerulară şi secreţie tubulară.

Fdin.: *heparina* are acţiune anticoagulantă atât *in vitro,* cât şi *in vivo.* Mecanismul acţiunii anticoagulante constă în:

- legarea de un factor plasmatic (*coheparină, antitrombina III* sau *antifactorul X activat*) cu care formează un complex;
- complexul format inhibă factorul X activat şi reduce efectele trombinei (*acţiune antitrombinică*), inclusiv activarea factorilor V, VIII şi XIII; inactivarea trombinei necesită contactul direct cu complexul heparină-antitrombină III, trombina inclusă în reţeaua de fibrină fiind mult mai rezistentă la acţiunea anticoagulantă a heparinei;
- interferează cu activitatea factorilor IX, XI, XII;
- are acţiune chilolitică, clarifică plasma lipemică; favorizează transformarea lipoproteinelor în fragmente lipoproteice;
- previne formarea trombilor;
- prelungeşte timpul de coagulare, nu influenţează timpul de sângerare;

Ftox.: Tratamentul cu heparină poate produce următoarele *reacţii adverse:*

- *trombopenii,* uneori grave;
- *reacţii anafilactice;*
- *hemoragii;*
- *osteoporoză,* în tratament pe termen lung;
- *alopecie;*
- *priapism;*

Cl.:

- stări hemoragice;
- avort, iminenţă de avort;
- ulcer activ;
- hipertensiune severă;
- leziuni organice susceptibile la sângerare;
- accident vascular cerebral (AVC);
- alergie la heparină.

Precauţii:

- *la astmatici, alergici;*
- *în sarcină,* datorită riscurilor hemoragice utero-placentare, mai ales la termen (în pofida lipsei totale de teratogenitate);

Supradozare: se manifestă prin hemoragii, care pot fi stopate utilizând un antidot specific – *sulfatul de protamină.*

Fter.: heparina este utilizată în:
- tromboze venoase;
- embolie pulmonară;
- embolii arteriale;
- infarct miocardic;
- intervenţii chirurgicale cardiovasculare;
- tratamentul adjuvant antiaterosclerotic;
- profilaxia trombozei venoase profunde şi a emboliei pulmonare;
- stări de defibrinare însoţite de coagulare intravasculară diseminată.

Fgraf.: *Heparină,* fiole cu 5000 U.I./ml conţinând heparină sodică; doza uzuală este 25000-30000 U.I. în perfuzie intravenoasă. Tratamentul necesită monitorizare.

Heparină calcică (calciparină) – este asemănătoare heparinei sodice; se administrează subcutanat, când este necesară administrarea prelungită a heparinei; se administrează la 12 ore, până la 15 000 U.I.

Interacţiuni medicamentoase:
- cu *inhibitorii funcţiilor plachetare* (AINS, ticlopidină) risc crescut de sângerare; în cazul AINS sunt posibile mărirea agresivităţii asupra mucoasei gastro-duodenale cu creşterea riscului de hemoragie digestivă;
- cu *anticoagulante orale* – efect de potenţare a acţiunii anticoagulante; este necesară supravegherea atentă a trecerii la anticoagulantele orale după administrarea heparinei;
- cu glucocorticoizii – risc de sângerare (datorită efectului ulcerigen al acestora):

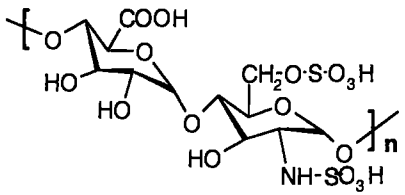


Fig. VIII.7. – Structura chimică a heparinei (resturi sulfatate de glucozamină şi de acid D-glucuronic legate 1,4 -α-glicozidic)

HIRUDINA

Prop.fiz.chim: hirudina este polipeptidă prezentă în secreţia salivară a lipitorii (*Hirudo medicinalis*).

Fdin: acţiunea anticoagulantă a hirudinei se explică prin formarea unui complex stabil şi inactiv cu trombina (fără a necesita cofactori). Are şi efect antiinflamator, antiexudativ.

Se foloseşte local, pentru resorbţia hematoamelor după puncţii venoase, în hemoroizi, în tratamentul manifestărilor pruriginoase anale.

HEPARINOIZII

Sunt derivaţi de sinteză, compuşi polimerici mucopolizaharidici sulfataţi (**danaparoidul sodic, pentosan polisulfatul de sodiu**), folosiţi în tratament local, în flebite superficiale, hematoame.

HEPARINE FRACŢIONATE (CU MASĂ MOLECULARĂ MICĂ)

Conţin heparină fracţionată, obţinută prin depolimerizarea chimică sau enzimatică a heparinei naturale.

Fcin.:
- administrarea s.c. este urmată de o absorbţie practic totală, biodisponibilitatea excelentă fiind unul dintre avantajele faţă de heparina standard;
- un alt avantaj este $T_{1/2}$ mai lung şi persistenţa acţiunii timp de 18 ore;

Fdin.: Heparinele fracţionate au următoarele particularităţi faţă de heparina standard:
- acţiune antifactor X activat crescută, acţiune antitrombinică (anti factor II activat) practic absentă, reliefată printr-un raport în general superior valorii 3;
- separarea acţiunii antitrombotice de acţiunea anticoagulantă şi favorizarea fibrinolizei.

Fter., ftox.: indicaţiile terapeutice, reacţiile adverse şi contraindicaţiile heparinelor fracţionate sunt aceleaşi cu ale heparinei standard, dar prezintă avantaje faţă de aceasta: o singură administrare pe zi, fiind de preferat la vârstnici, iar riscul de osteoporoză este mai mic.

Fgraf.: Heparinele fracţionate sunt standardizate biologic prin capacitatea inhibitorie asupra factorului Xa (unităţi anti Xa IC, 1 unitate corespunzând la 0,41 U.I. antiXa).

Reprezentanţi: nadroparină calcică, enoxaparina, reviparina sodică, dalteparina sodică, parnaparina sodică, tinzaparina sodică.

NADROPARINA

Nadroparina este o heparină fracţionată obţinută prin depolimerizare cu masa moleculară medie de 3600-5600 daltoni.

Fdin:

Are câteva particularităţi de ordin farmacodinamic şi farmacoterapeutic deosebit de avantajoase:
- activitate crescută antifactor Xa (cca. 97 U.I./mg);
- acţiune antitrombinică slabă (30 U.I/mg), deci un risc hemoragic scăzut (cu disocierea acţiunii antitrombotice de cea de tip anticoagulant).

Fcin.:
- absorbţie practic totală la administrare;
- timp de injumătăţire de cca. 3-4 h;
- nu penetrează practic bariera hemato-placentară;
- eliminare renală, în mare parte în formă nemodificată.

Fter:

Nadroparina este foarte utilă în tratamentul trombozei venoase profunde, în profilaxia bolii tromboembolice sau pentru prevenirea coagulării în circulaţia extracorporală, fiind preferată heparinei standard la toţi pacienţii cu risc.

ENOXAPARINA

Enoxaparina este o heparină fracţionată obţinută prin depolimerizarea esterului benzilic al heparinei obţinute din mucoasa intestinală de porc, cu o masă moleculară medie de cca. 4500 daltoni.

Fcin.:
- după administrare subcutanată, biodisponibilitatea substanţei este de cca. 90%:
- activitatea antifactor Xa este maximă la cca. 3 h de la administrare;
- metabolizarea hepatică este redusă, cu depolimerizare parţială şi desulfatare;
- eliminarea se face pe cale renală, în mare parte nedegradată.

Ftox : *Reacţii adverse:*
- trombopenie (apare foarte rar, necesită întreruperea administrării);
- hematom la locul de injectare;
- creşterea kaliemiei cu hipoaldosteronism (riscul este crescut la bolnavii cu insuficienţă renală).

Fter : Se utilizează preponderent la bolnavii cu risc trombogen crescut (în chirurgia ortopedică, la bolnavi cu implantare de stenturi, în hemodializă etc.)

3.2.2. Anticoagulante orale

3.2.2.1. Derivaţi de cumarină

Reprezentanţi: acenocumarol, dicumarol, biscumacetat de etil, warfarină.

Proprietăţi fizico-chimice. Anticoagulantele cumarinice prezintă un nucleu structural de 4-hidroxicumarină, care, pe baza asemănării structurale se comportă ca antivitamină K.

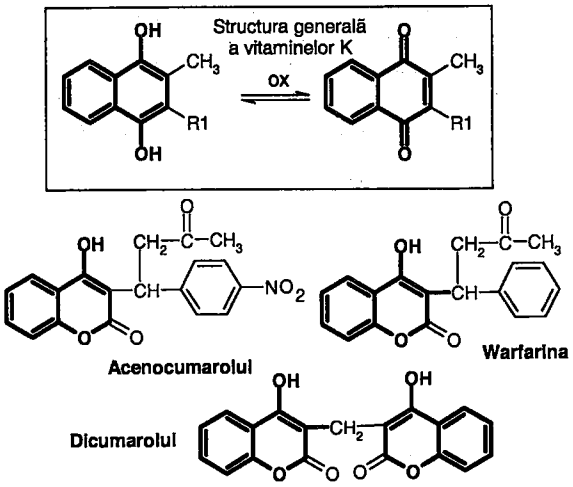


Fig. VIII.8. – Similarităţi structurale între vitaminele K şi anticoagulantele cumarinice

Farmacocinetică.:
- absorbţia derivaţilor cumarinici este variabilă, în funcţie de substanţă (acenocumarolul se absoarbe repede şi complet din tubul digestiv);
- legarea de proteinele plasmatice se face în proporţie mare, fiind frecvente interacţiunile de deplasare cu alte medicamente;
- traversează bariera placentară;
- se metabolizează hepatic;
- eliminarea se face pe cale renală;
- timpul de înjumătăţire diferă:
  - *derivaţi cu acţiune de scurtă durată:* etilbiscum acetat (2,5-3,5 ore);
  - *derivaţi cu acţiune medie: acenocumarol* (8-9 ore);
  - *derivaţi cu acţiune de lungă durată:* warfarina (38 zile), fenprocumona (60-160 ore);

Farmacodinamie: acţiunea cumarinelor nu poate fi pusă în evidenţă *in vitro* deoarece acţionează indirect, interferând transformarea metabolică a vitaminei K. Mecanismul acţiunii

de tip antivitamină K este legat de împiedicarea reconversiei vitaminei în formă naftochinonică din epoxidul acesteia, prin inhibarea epoxireductazei dependente de NADH redus, pe baza antagonismului competitiv la nivelul legării de substrat (figura nr. VIII.9). Ca urmare este împiedicată carboxilarea resturilor glutamice ale precursorilor protrombinici, cu efecte anticoagulante.

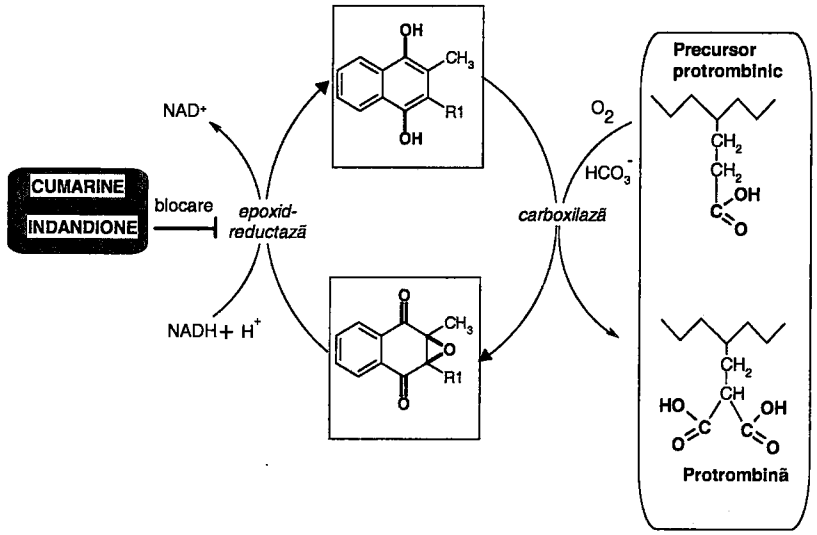


Fig. VIII.9. –Mecanismul de acţiune al cumarinelor şi indandionelor

Ca urmare a acestui mecanism indirect, anticoagulantele cumarinice produc:
- inhibarea formării factorilor II, VII, IX, X;
- inhibarea unor factori endogeni cu acţiune anticoagulantă a căror producere şi activare este dependentă de vitamina K (proteinele C şi S);

Farmacoterapie: anticoagulantele orale se folosec în următoarele situaţii clinice:
- tratamentul şi profilaxia trombozei venoase profunde;
- tratamentul emboliei pulmonare (profilactic şi curativ);
- tratamentul profilactic al tromboemboliilor (din fibrilaţia atrială cronică);
- profilaxia accidentelor tromboembolice;
- profilaxia şi tratamentul complicaţiilor tromboembolice din infarctul miocardic acut;

În farmacoterapie, trebuie să se ţină seama că efectul se instalează lent (în câteva zile), anticoagulantele orale având o perioadă de latenţă lungă; în cazuri de urgenţă, se foloseşte heparina, iar apoi se trece la anticoagulante cumarinice, reducând dozele de heparină până la instalarea completă a efectelor derivaţilor cumarinici.

Farmacotoxicologie: sunt medicamente care prezintă frecvent reacţii adverse, datorită caracteristicilor farmacocinetice (latenţă lungă) şi farmacodinamice (acţiune indirectă, antivitaminică), fiind greu maniabile, posologia lor fiind stabilită după analize de laborator (timpul de protrombină –timp Quick).

Reacţii adverse:
- *hemoragii,* relativ frecvent;
- *necroză cutanată* (la cei cu predispoziţie ereditară);

- *tulburări gastro-intestinale;*
- *alergii;*
- *efecte de tip teratogen* (malformaţii ale craniului, ale sistemului nervos central);
- *avort.*

CI.:
- *sarcină;*
- *diateze hemoragice;*
- *ulcer gastroduodenal activ;*
- *hipertensiune arterială malignă;*
- *accident vascular cerebral* (AVC);

Farmacografie: posologia diferă în funcţie de produs, iar doza de întreţinere este individualizată în funcţie de timpul Quick. **Acenocumarolul** se utilizează în doze de atac de 4 mg (timp de 2 zile), apoi 1-2 mg; **biscumacetatul de etil** se utilizează în doze de atac de 600 mg/zi (prima zi), 400 mg/zi (a doua zi), iar doza de întreţinere 300 mg/zi. **Warfarina** se utilizează în doze de 10-15 mg/zi (primele zile), urmate de 2-10 mg zilnic; **fenprocumona** - doze de atac 15-20 mg; doze de întreţinere 0,5 mg/zi.

Interacţiuni medicamentoase: *creşterea efectului anticoagulant* se produce prin:
- *Mecanism farmacocinetic:*
  - interacţiuni de deplasare: fenilbutazona, alte AINS, vitamina E;
  - inhibarea metabolizării: cimetidină, ketoconazol, eritromicina;
- *Mecanism farmacodinamic* (sinergism de potenţare: *antiagregante plachetare*);

Scăderea efectului anticoagulant se poate produce prin:
- *Mecanism farmacocinetic:*
  - scăderea absorbţiei: colestiramina;
  - inducţia enzimatică: barbiturice, carbamazepină, rifampicină;
- *Mecanism farmacodinamic:*
  - antagonism (prin aport de vitamina K – consum crescut de vegetale proaspete – cereale , varză, broccoli, morcovi etc.);

3.2.2.2. Derivaţi de indandionă

Reprezentanţi: **Difenadiona**

Derivaţii de indan-1,3-dionă au proproprietăţi similare anticoagulantelor cumarinice, iar efectul se datorează tot analogiei structurale cu vitamina K. Aceşti derivaţi diferă prin timpul de înjumătăţire foarte lung (2-3 săptămâni), care conferă o latenţă, dar şi o durată a efectului foarte mare.

3.3. MEDICAŢIA ANTIAGREGANTĂ PLACHETARĂ

3.3.1. Baze fiziopatologice

Plachetele sanguine (*trombocitele*) sunt elemente figurate anucleate, în număr de 150000 – 450000/mm^3, cu o durată medie de viaţă de cca. 12 zile, implicate în hemostaza sanguină. Agregarea plachetară iniţiază procesul de formare a *trombusului alb plachetar*, datorită prezenţei unor compuşi bioactivi la nivelul plachetelor:
- *trombosteina,* asemănătoare actomiozinei, care participă la deformabilitatea plachetară;
- *stocuri granulare* de Ca^{2+}, ATP şi ADP, care sunt eliberate în momentul agregării;
- *acid arahidonic,* care este transformat în endoperoxizi ciclici care formează tromaboxan TXA_2, cu puternic efect proagregant, sub acţiunea *tromboxan-sintetazei;*
- *factori plachetari* (*factorul plachetar 3*, implicat în coagulare; *factorul plachetar 4* cu acţiune antiheparinică, *PAF- factorul de agregare plachetară);*

- *factorul XIII al coagulării* care stabilizează cheagul de fibrină, prin formarea de legături între monomerii de fibrină şi de stabilizarea reţelei prin legături covalente transversale.

Funcţiile plachetare *sunt controlate de nivelul AMPc* din celule. Acesta inhibă agregarea plachetară.

Agregarea plachetară se desfăşoară în mai multe etape:
- *legarea ADP* de receptorii membranari specifici;
- *inhibarea adenilat ciclazei;*
- *modificarea conformaţiei spaţiale a receptorilor pentru glicoproteine GP IIb/IIIa care devin capabili de a lega specific fibrinogenul;*
- *legarea fibrinogenului în prezenţa ionilor de Ca^{2+} de receptorii IIb/IIIa.*

Există un echilibru între *factorii proagreganţi* (ATP, ADP, serotonină, colagen, TXA_2) care se găsesc la nivelul trombocitelor şi factorii care inhibă agregarea, eliberaţi de celulele endoteliului vascular (*prostaciclina PGI_2*, cu efect antigregant şi vasodilatator).

Procesul de agregare plachetară poate fi diminuat de diverse medicamente cu efecte inhibitorii asupra funcţiilor plachetare care sunt cunoscute sub denumirea de *antiagregante plachetare.*

3.3.2. Clasificare

Aceste medicamente se pot clasifica în funcţie de mecanismul de acţiune, putând acţiona prin:
- *blocarea ciclooxigenazei* cu împiedicarea formării TXA_2 (efectul antiagregant plachetar depinzând de inhibarea preferenţială a ciclooxigenazei plachetare faţă de cea a ciclooxigenazei endoteliale) – AINS, sulfinpirazona .
- *împiedicarea acţiunii factorului VIII al coagulării* (*factorul Willebrand*) - dextranii;
- *creşterea AMPc*
  - o *prin stimularea adenilat-ciclazei* – prostaciclina (epoprostenol, iloprost);
  - o *prin inhibarea fosfodiesterazei* (dipiridamolul)
- *împiedicarea efectului proagregant al serotoninei prin blocarea receptorilor 5-HT_2-serotoninergici* (ketanserina);
- *blocarea agregării pachetare induse de adenozindifosfat (inhibarea legării ADP-dependente a fibrinogenului la nivelul receptorilor membranei plachetare GP IIb/IIIa - împiedicarea expunerii receptorilor* - ticlopidina, clopidogrelul);
- *blocarea selectivă a receptorilor plachetari GP IIb/IIIa* (anticorpi monoclonali de tipul *abciximabului,* antagonişti nepeptidici precum *tirofibanul*)
- *inhibarea recaptării adenozinei* (dipiridamol, lidoflazina);

Medicaţia antiagregantă plachetară este indicată în:
- prevenirea secundară a accidentelor vasculare cerebrale (AVC);
- prevenirea ischemiilor tranzitorii cerebro-vasculare;
- prevenirea primară şi secundară a infarctului miocardic;
- angină pectorală instabilă;
- după by-pass coronarian, pentru menţinerea permeabilităţii şunturilor artero-venoase;

3.3.3. Antiagregante plachetare Inhibitori ai ciclooxigenazei plachetare

ACIDUL ACETILSALICILIC

Fdin.: inhibă ciclooxigenaza prin acetilare ireversibilă la doze mici (75-100 mg/zi), prevenind formarea de tromboxan A_2. Dozele mari îşi pierd selectivitatea asupra ciclooxigenazei plachetare, inhibând-o şi pe cea de la nivelul endoteliului vascular, implicată în

producerea de prostaciclină PGI_2, cu proprietăţi antiagregante şi vasodilatatoare. Ca urmare a acetilării ireversibile a ciclooxigenazei plachetare, acţiunea antiagregantă este de durată lungă, nefiind legată de proprietăţile farmacocinetice ale aspirinei.

SULFINPIRAZONA

Este metabolitul fenilbutazonei obţinut prin hidroxilare alifatică la nivelul catenei laterale care substituie nucleul pirazolonic. În terapie este utilizată predominant ca uricozuric.

Fdin.: acţionează prin inhibarea ciclooxigenazei plachetare, inhibând agregarea plachetară indusă de TXA_2, având un efect reversibil şi de scurtă durată; influenţează în mică măsură agregarea indusă de ADP.

Ftox.: produce relativ frecvent reacţii adverse:
- tulburări gastro-intestinale, eroziune gastrică;
- anemie, foarte rar leucopenie, trombocitopenie, agranulocitoză;

Cl.: este contraidicată la ulceroşi, bolnavi cu suferinţe hepatice organice sau renale.

Fgraf.: se administrează oral, 200 mg de 3-4 ori pe zi.

INDOBUFEN

Este un antiagregant plachetar inhibitor specific al formării de TXA_2; se utilizează oral, în doze 100-200 mg, de 2 ori pe zi în vasculopatii ischemice, prevenirea trombozei.

ALTE ANTIINFLAMATOARE NESTEROIDIENE CU PROPRIETĂŢI ANTIAGREGANTE PLACHETARE

Alte AINS prezintă în mod secundar efecte antiagregante plachetare, dar utilizarea lor în acest scop este limitată de reacţiile adverse frecvente: *indometacina, flurbiprofenul, difluni-salul, benorilatul* etc.

3.3.4. Antiagregante plachetare care împiedică acţiunea factorului VIII a

DEXTRANII

Dextranii sunt polizaharide de origine microbiană, produse de *Leuconostoc mesenteroides* utilizate în terapie ca substituenţi de plasmă.

Fdin.: dextranii au o acţiune inhibitoare reversibilă asupra funcţiilor plachetare (efect *antisludge*) prin împiedicarea acţiunii factorului VIII al coagulării; de aceea, pot prelungi timpul de sângerare. Dextranii diminuează procesul de formare a agregatelor plachetare, ameliorează microcirculaţia.

Ftox: dextranii pot produce:
- erupţii cutanate;
- vertij;
- reacţii anafilactoide, uneori de mare gravitate.

Fter.: pe lângă utilitatea ca substituent de plasmă în hemoragiile acute şi şocul hemoragic, se poate utiliza pentru profilaxia trombozei post-chirurgicale.

3.3.5 Antiagregante plachetare care acţionează prin creşterea AMPc

PROSTACICLINA ŞI ANALOGII SINTETICI (ILOPROST)

PROSTACICLINA PGI_2 (Epoprostenolul) este un derivat lipidic bioactiv provenit din acidul arahidonic, care se formează la nivelul endoteliului vascular şi are proprietăţi antiagregante plachetare;

Fdin.: prostaciclina acţionează pe receptori specifici, aparţinând familiei receptorilor membranari cuplaţi cu proteine G_s; consecutiv stimulării acestora, este activată *adenilat-ciclaza* cu creşterea AMPc;

ILOPROST este un analog sintetic al epoprostenolului, administrat în perfuzie i.v.

Fcin.: - biotransformare rapidă şi intensă, cu formare de metaboliţi inactivi;
- timp de înjumătăţire scurt (30 min.), dar mai lung decât al analogului natural (2-3 min.);

Fdin.: are acţiune similară prostaciclinei naturale:
- inhibă agregarea plachetară;
- dilată arteriolele şi venulele;
- activează fibrinoliza;

Ftox.: produce reacţii adverse, mai ales când ritmul perfuziei este prea rapid:
- cefalee, transpiraţii;
- parestezii, febră;
- aritmii;
- greaţă, vomă, colici intestinale;
- teratogenitate (sindactilie);
- eritem la contactul direct cu pielea.

Fter.: se utilizează în:
- vasculopatii periferice (boală Raynaud, trombangeită obliterantă, acrocianoză);

DIPIRIDAMOL

Fcin.: dipiridamolul se caracterizează prin:
- absorbţie digestivă foarte bună, la nivelul proximal al intestinului subţire;
- metabolizare predominantă la nivel hepatic, cu eliminare biliară;
- $T_{1/2}$ de cca. 2,5-4 h.

Fdin.: acţionează prin mecanism complex:
- inhibarea fosfodiesterazei plachetare cu creşterea AMPc şi diminuarea adezivităţii trombocitelor;
- inhibarea fosfodiesterazei miocitelor, cu vasodilataţie;
- inhibarea recaptării adenozinei, cu creşterea concentraţiei acesteia mai ales la nivel coronarian (coronarodilataţie, creşterea aportului de oxigen);
- stimularea eliberării de prostaciclină din endoteliul vascular.

Ftox.: dipiridamolul poate produce:
- tahicardie, hipotensiune, cefalee mai ales la doze mari;
- *fenomene de „furt" coronarian* prin vasodilataţia preferenţială a coronarelor sănătoase, neatinse de procesul ateroslerotic (la doze mari);
- erupţii cutanate;
- greţuri, vomă, diaree.

Interacţiuni medicamentoase:
- cu pentoxifilina risc crescut de sângerare (prin diminuarea agregării şi vasodilataţie);
- tabagismul cronic reduce eficacitatea clinică a dipiridamolului.

Fter.: dipiridamolul este indicat în:
- prevenirea accidentelor tromboembolice mai ales la subiecţii cu risc (purtători de proteze valvulare, operaţii de by pass aorto-coronarian, bolnavi cu infarct miocardic în antecedente);
- prevenirea secundară a infarctului miocardic şi încetinirea evoluţiei unor forme de glomerulonefrită în asociere cu acidul acetil-salicilic;
- explorarea funcţiei cardiovasculare (la administrare parenterală);

Fgraf. : oral, 300-400 mg/zi în mai multe prize; injectabil, 10-20 mg i.v. lent.

3.3.6. Antagonişti ai receptorilor 5-HT_2 serotoninergici

KETANSERINA

Fcin.: ketanserina se caracterizează prin:
- absorbţie orală rapidă, cu o biodisponibilitate relativ modestă (50%);
- metabolizare hepatică, eliminare renală şi prin fecale;
- $T_{1/2}$ al fazei terminale, de eliminare (β) este de cca. 14 ore; substanţa are o farmacocinetică particulară de tip bifazic;

Fdin.: Ketanserina, pe lângă efectul antihipertensiv datorat blocării receptorilor 5-HT_2 vasculari şi α_1-adrenergici, are şi efecte antiagregante plachetare datorită proprietăţilor antiserotoninice (prin blocarea receptorilor 5-HT_2 plachetari)

Fter.: ketanserina se utilizează în:
- hipertensiune arterială, însoţită de fenomene de tromboză;
- tromboflebită acută;
- hemoroizi;
- boală Raynaud.

3.3.7. Blocante ale agregării plachetare induse de adenozin-difosfat

TICLOPIDINA

Fcin.:
- absorbţie orală bună, neinfluenţată de alimente;
- legare de proteine intensă;
- metabolizare hepatică, practic totală;
- eliminare renală preponderentă (60%) şi prin fecale,
- timp de înjumătăţire lung (35-50 ore);

Fdin: ticlopidina acţionează prin *inhibarea legării de tip ADP-dependent* a fibrinogenului la nivelul receptorilor membranari plachetari, acest fenomen împiedicând acţionarea receptorilor specifici (GP IIb/IIIa).

Ftox.: ticlopidina are numeroase efecte adverse, de aceea se va administra numai după efectuarea unui bilanţ beneficiu/risc la pacienţii care urmează să fie supuşi tratamentului. *Reacţiile adverse* pot include:
- *tulburări hematologice*, uneori grave (neutropenie, agranulocitoză, aplazii medulare);
- *creşterea riscului de sângerare, hemoragii*;
- *tulburări hepatice* (creşterea transaminazelor şi a fosfatazei alcaline);

- *tulburări ale metabolismului lipidic* (hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie);
- *tulburări gastro-intestinale*: greaţă, diaree;
- *reacţii cutanate.*

Cl.:
- *alergie la compus;*
- *ulcer gastro-duodenal activ;*
- *accidente vasculare cerebrale în faza acută;*
- hemogramă susceptibilă să indice tulburări hematologice preexistente;

La vârstnici se utilizează numai ca medicaţie de a doua linie

Interacţiuni medicamentoase:
- nu se asociază cu AINS, anticoagulante orale, heparină;
- ticlopidina creşte concentraţia plasmatică a teofilinei şi o scade pe cea a digoxinei;

Fter.: ticlopidina este indicată în:
- prevenirea accidentelor vasculare cerebrale la pacienţii cu risc crescut pentru atac ischemic tranzitoriu;
- arteriopatii cronice ale membrelor inferioare;
- hemodializă cronică, pentru prevenirea tulburărilor funcţiilor plachetare.

Fgraf.: p.o., câte 250 mg de 2 ori / zi , la mese.

CLOPIDOGREL

Fcin.:
- se absoarbe bine pe cale orală;
- este metabolizat rapid într-un derivat tiolic răspunzător de efectul farmacodinamic, metabolit care nu poate fi detectat decât *in vitro*;
- legarea de proteinele plasmatice este importantă (98%);

Fdin.:
Mecanismul de acţiune a metabolitului activ al clopidogrelului constă în:
- *blocarea selectivă şi ireversibilă a receptorilor pentru ADP* de la nivel plachetar;
- ca urmare, *legarea fibrinogenului de receptorii specifici trombocitari* GP IIb/IIIa este împiedicată, deoarece acesta depinde de efectul activator iniţiat de ADP;

Ftox.:
- tendinţă la hemoragii;
- tulburări gastro-intestinale minore;
- rareori tulburări hematologice.

Fter.:
- prevenirea complicaţiilor bolii aterosclerotice (infarct miocardic, accident vascular cerebral);
- după intervenţii de chirurgie cardiovasculară (by pass, stent-uri);
- arteriopatii obliterante, mai ales în prezenţa claudicaţiei intermitente;

Fgraf.: se administrează oral 75 mg/zi în doză unică.

3.3.8. Anticorpi monoclonali blocanţi ai receptorilor GP IIb/IIIa

ABCIXIMAB

Abciximabul este un anticorp monoclonal de tip imunoglobulină G obţinută prin inginerie genetică fiind o clonă de tip om-şoarece, fragment antitrombocite umane. Este capul de serie a unor antiagregante plachetare cu acţiune specifică.

Fdin.:
- acţionează prin blocarea receptorilor membranari plachetari GP IIa/IIIb, împiedicând prin mecanism competitiv legarea fibrinogenului la nivelul situsului receptorial.

Fter.:
- se utilizează în angioplastii coronariene pentru prevenirea complicaţiilor tromboembolice;
- asocierea altor antiagregante plachetare prin mecanisme complementare (aspirina, heparina) conduce la efect terapeutic mărit.

Ftox.: substanţa are proprietăţi imunogene putând conduce la:
- sensibilizare, descreşterea efectului terapeutic prin apariţia de anticorpi anti-abciximab;
- hipotensiune;
- greaţă, vomă;
- tendinţă la manifestări hemoragice;

3.3.9. Inhibitori nepeptidici ai receptorilor plachetari GP IIb/IIIa

TIROFIBAN

Tirofibanul face parte dintr-o nouă clasă de medicamente, fiind un blocant nepeptidic al receptorilor trombocitari GP IIb/IIIa.

Fcin.: se administrează parenteral, în perfuzie i.v. Principalele caracteristici farmacocinetice ale tirofibanului sunt:
- distribuţie tisulară largă, cu o legare moderată de proteinele plasmatice (cca. 65%);
- grad redus de metabolizare hepatică;
- timp de înjumătăţire relativ scurt (1-2 ore);
- eliminare preponderent urinară şi biliară;

Fdin.: acţiunea farmacodinamică a tirofibanului implică intervenţia acestuia la nivelulul agregării plachetare prin:
- blocarea receptorilor GP IIb/IIIa de la nivelul membranei trombocitare, împiedicând legarea fibrinogenului de receptori;

Datorită timpului de înjumătăţire scurt, inhibarea funcţiilor plachetare este reversibilă şi de durată redusă.

Ftox.: datorită faptului că este utilizat limitat, numai de către personal înalt specializat şi are timp de înjumătăţire scurt, reacţiile adverse sunt tranzitorii. Cele mai frecvente manifestări de tip farmacotoxicologic sunt:
- favorizarea hemoragiilor;
- tulburări gastro-intestinale: greaţă, vomă.

CI.:
- antecedente patologice care cresc riscul hemoragic (accident vascular cerebral, intervenţii chirurgicale recente, traumatisme);
- trombopenie;
- insuficienţă hepatică severă;
- hipertensiune arterială marcată.

Fter.: tirofibanul este utilizat limitat, sub strictă supraveghere medicală, în:
- prevenirea infarctului miocardic la bolnavii cu angină Prinzmetal;
- în debutul infarctului, la bolnavii cu analize de laborator care îl confirmă (ECG, valori crescute ale LDH, CPK), asociat frecvent cu heparine fracţionate şi acid acetilsalicilic;

Fgraf.: se administrează în perfuzie i.v., cantitatea administrată şi durata tratamentului fiind stabilită de către medicul cardiolog.

3.3.10. Inhibitori peptidici de tip RGD ai receptorilor plachetari GP IIb/IIIa

EPTIFIBATIDA

Eptifibatida este o hexapeptidă ciclică sintetică, cap de serie al unor noi clase de inhibitori ai funcţiilor plachetare (dezintegrine), datorită similarităţii sterice cu partea activă a moleculei fibrinogenului, capabilă să recunoască şi să se fixeze de receptorii specifici GP IIb/IIIa.

Fcin.: se administrează parenteral, se metabolizează în bună parte (40-50%), se elimină renal, $T_{1/2}$ fiind de cca. 2-3 ore.

Fdin: efectului antiagregant plachetar al eptifibatidei se explică prin:
- împiedicarea legării fibrinogenului de receptorii specifici, datorită acţiunii de tip RGD (arginină- glicină-aspartat – prescurtare convenţională pentru secvenţa peptidică);
- secvenţa peptidică de tip RGD se găseşte la nivelul moleculei fibrinogenului fiind indispensabilă pentru legarea acestuia de receptorii plachetari membranari specifici (GP IIb/IIIa)

Ftox.: produce reacţii adverse precum:
- creşterea riscului de sângerare;
- hipotensiune arterială;
- tulburări de conducere atrio-ventriculare;
- aritmii cardiace;
- şoc;

CI.:
- leziuni susceptibile de sângerare;
- intervenţii chirurgicale recente;
- accident vascular cerebral;
- trombopenie;
- HTA marcată,
- afectare importantă a funcţiei hepatice.

Fter.: eptifibatida se poate utiliza în:
- angină instabilă;
- infarct non Q confirmat de ECG şi de creşterea enzimelor specifice (creatin-fosfokinaza -CPK, lactat-dehidrogenaza LDH);

Fgraf.: administrarea se face numai în condiţii de spitalizare.

Se administrează i.v. în bolus până la stabilirea unei concentraţii plasmatice de echilibru eficiente, apoi se perfuzează continuu, timp de 48-72 h.

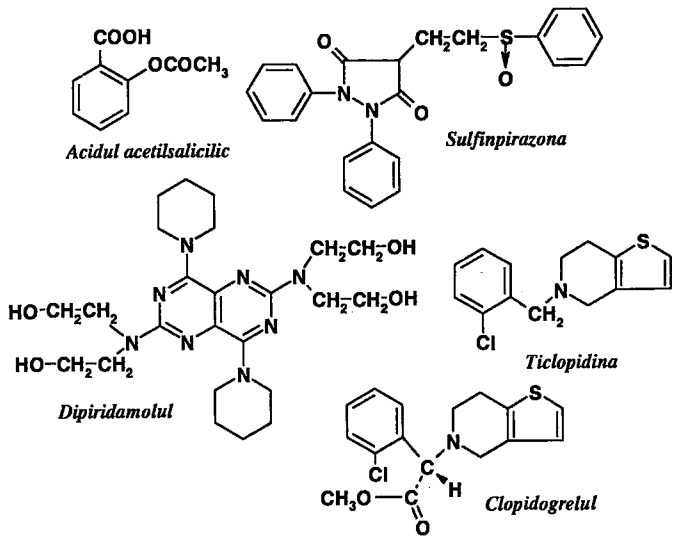


Fig. VIII.10 – Structura chimică a unor medicamente antiagregante plachetare

3.4. MEDICAȚIA FIBRINOLITICĂ

3.4.1. Baze fiziopatologice

Procesul de fibrinoliză constă în degradarea cheagului de fibrină insolubilă în compuși de degradare solubili sub acțiunea *plasminei* (figura nr.VIII.11.).

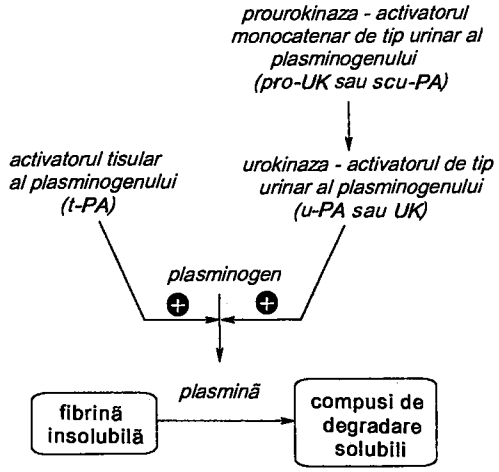

prourokinaza - activatorul monocatenar de tip urinar al plasminogenului (pro-UK sau scu-PA)
activatorul tisular al plasminogenului (t-PA)
urokinaza - activatorul de tip urinar al plasminogenului (u-PA sau UK)
plasminogen
plasmină
fibrină insolubilă
compusi de degradare solubili

Fig. VIII.11 – Mecanismul fibrinolizei

Plasmina provine din plasminogen care la rândul lui necesită o activare prealabilă sub acțiunea unor factori eliberați de endoteliu sau de celulele renale după cum urmează:

- *activatorul tisular al plasminogenului (tissue-type plasminogen activator **t-PA**)* sintetizat de celulele endoteliale;
- *urokinaza* sau *activatorul de tip urinar al plasminogenului (urinary-type plasminogen activator **u-PA** sau **UK**)* – provenind dintr-un precursor monocatenar denumit *prourokinaza* sau **scu-PA** (*single chain urinary-type plasminogen activator*).

Medicamentele fibrinolitice acționează prin favorizarea procesului de activare a plasminogenului în plasmină activă. Se utilizează fie substanțe analoage activatorilor plasminogenului de origine microbiană (streptokinaza) sau umană (urokinaza) sau precursori obținuți prin inginerie genetică.

Trombii formați ca urmare a stazei vasculare, mai ales în teritorii cu vascularizație locală deficitară sunt mai puțin susceptibili la acțiunea substanțelor fibrinolitice, de aceea medicația fibrinolitică are rezultate mai reduse, datorită stabilizării rețelei de fibrină. Tratamentul cu medicamente fibrinolitice trebuie început cât mai rapid, pe de o parte pentru a împiedica „îmbătrânirea" trombului, pe de altă parte pentru a permite restabilirea circulației în vasul afectat înainte de apariția fenomenelor ireversibile datorate anoxiei tisulare.

În infarctul miocardic, tratamentul fibrinolitic trebuie administrat foarte repede, datorită afectării ireversibile a țesutului irigat de artera coronară ocluzată.

3.4.2. Medicamente fibrinolitice

Reprezentanți: alteplaza, reteplaza, anistreplaza, streptochinaza, tenecteplaza, urochinaza, prourochinaza, drotrecogin alfa.

STREPTOCHINAZA

Streptochinaza este o enzimă purificată obținută din filtratul unor culturi de streptococ β-hemolitic de grup C dotată cu acțiune fibrinolitică.

Fcin.: se administrează numai în perfuzie i.v. Streptochinaza are următoarele particularități farmacocinetice:

- o inactivare inițială foarte rapidă, datorită prezenței anticorpilor circulanți ca urmare a unei infecții streptococice în antecedente;
- o inactivare mai lentă a streptochinazei rămase neinactivate prin mecanism imunologic;
- eliminare pe cale renală.

Fdin.:

- streptochinaza se leagă de plasminogen formând un complex activator al plasminogenului; acesta activează la rândul lui noi molecule de fibrinogen cu formare de mari cantități de plasmină care inițiază fibrinoliza;
- în paralel are loc și liza fibrinogenului circulant cu hipofibrinogeninemie consecutivă și risc hemoragic

Ftox.: streptochinaza are proprietăți antigenice.

Reacțiile adverse cele mai frecvente sunt:

- alergii (manifestate prin rash urticarian, febră, foarte rar șoc anafilactic);
- hipotensiune arterială;
- hemoragii;
- tahicardie;
- mobilizarea fragmentelor de trombus lizat;
- aritmii de reperfuzie.

CI.: streptochinaza este strict contraindicată în:

- alergie în antecedente;
- accident vascular cerebral;

- traumatisme sau intervenţii chirurgicale recente;
- leziuni susceptibile să sângereze.

Precauţii:

- tratament concomitent sau anterior cu anticoagulante orale, heparină sau antiagregante plachetare.

Fter.: streptochinaza este utilizată în:

- infarct miocardic recent (în primele ore de la debut);
- tromboză venoasă profundă;
- embolii arteriale.

Fgraf.: streptochinaza se administrează în perfuzie i.v. în doză iniţială de 250000 - 500000 U.I, urmată de 100000 U.I./h. În anumite situaţii poate fi necesară administrarea intraarterială (embolie pulmonară, ocluzia arterelor membrelor inferioare).

UROCHINAZA

Urokinaza este o enzimă produsă de celulele epiteliale tubulare renale, izolată din urina umană, fiind lipsită de proprietăţi antigenice.

Fcin.:

- după administrare intravenoasă este foarte rapid inactivată;
- este eliminată pe cale renală.

Fdin.: urokinaza activează direct plasminogenul transformându-l în plasmină.

Fter: Are aceleaşi indicaţii ca şi streptokinaza, riscul reacţiilor adverse este mai redus, mai ales în ceea ce priveşte efectele mediate prin mecanism imunologic. Se utilizează în condiţiile în care streptokinaza este contraindicată sau inactivă, datorită prezenţei anticorpilor specifici.

PROUROCHINAZA

Sin.: nasaruplaza, rscu-PA (*recombinant single chain urinary tipe plasminogen activator*).

Prourokinaza este precursorul monocatenar al urokinazei, obţinut prin inginerie genetică. Are avantajul unei activităţi fibrinolitice mai selective la nivelul cheagului de fibrină, fără a influenţa în mod evident fibrinogenul plasmatic. Tratamentul este foarte costisitor.

ANISTREPLAZA

Sin.: APSAC (complex streptokinază-*lys*-plasminogen acilat: *anisoylated plasminogen streptokinase activator*)

Anistreplaza este un fibrinolitic care cuprinde un complex al streptokinazei cu plasminogenul;

- o modificare structurală la nivelul moleculei de streptokinază care constă în acilarea centrului catalitic al enzimei de către o grupare *p*-anisoil face complexul mai puţin vulnerabil la acţiunea proteazelor plasmatice;
- de aceea activarea complexului se face lent şi progresiv prin îndepărtarea grupei anisoil, iar formarea plasminei se face preponderent la nivelul cheagului de fibrină.

Indicaţiile terapeutice, reacţiile adverse şi contraindicaţiile sunt asemănătoare streptokinazei.

Reocluzia vasului obstruat este mai rară, iar supravieţuirea post-infarct este superioară altor trombolitice, iar modul de administrare este mai comod (se poate administra i.v., în bolus).

ALTEPLAZA şi RETEPLAZA

Sin.: activatorul tisular al plasminogenului recombinat (rt-PA, *recombined tissue-type plasminogen activator*).

Alteplaza este preparatul obţinut prin inginerie genetică, similar activatorului tisular al plasminogenului produs de celulele endoteliale.

Reteplaza diferă de alteplază prin deleţia unui fragment peptic neimplicat în producerea efectului fibrinolitic; are un cleareance hepatic mai scăzut care permite, spre deosebire de alteplază, adminstrarea i.v. în bolus.

Ambele substanţe produc liza cheagului de fibrină, fără a influenţa semnificativ fibrinogenul plasmatic.

- se administrează i.v., în perfuzie (alteplaza) sau în bolus (reteplaza);
- se asociază frecvent cu heparina;
- asocierea cu urokinaza sau streptokinaza poate fi utilă în cazul alteplazei, datorită farmacocineticii dezavantajoase a acesteia.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. *** - Dictionnaire Vidal 2000, Edition du Vidal, Paris, 2000
2. Bachmann F. – Anticoagulants et agents trombolytiques, în *Pharmacologie – des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques,* Edition Frison Roche-Slatkine, Paris-Genève, 1992: 267-286
3. Beers H. M., Berkow R. - Manualul Merck, ed. XVIII, Merck Research Laboratories, 2000
4. Bernard M.B., Bunn M.F. – *Anemii megaloblastice,* , în *Harrison – Principiile medicinei interne,* Ediţia XIV-a (ediţia a II-a în limba română), sub redacţia *Fauci A.S., Braunwald E., Isselbacher K.J. et al.*, Editura Teora, Bucureşti, 2001: 714-721
5. Castaigne A. – Les antiagrégants plaquettaires dans les syndromes coronariens aigus, *Lettre du pharmacologue,* 1998, vol.12, no.10:206-208
6. Cazenave J.P., Beretz A. – Médicaments inhibiteurs des fonctions plaquettaires, în *Pharmacologie – des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques* (sub redacţia *M. Schorderet*), Edition Frison Roche-Slatkine, Paris-Genève, 1992: 287-302
7. Dobrescu D. - *Farmacoterapie practică*, vol. II, Editura Medicală, Bucureşti, 1989
8. Dobrescu D., Manolescu M., Subţirică Victoria, Drăgan Anca, Dobrescu Liliana, Negreş Simona – *Memomed 2004 - Memorator comentat al medicamentelor de uz uman înregistrate în România,* Editura Minesan, Bucureşti, 2004
9. Drouet L. – Voies d'activation de l'agrégation plaquettaire et mode d'action des anti-agrégants anti IIb/IIIa (αIIb/β3), *Lettre du pharmacologue,* 1998, vol.12, no.10:208-213
10. Gherasim L., Bălănescu Ş, Ilieşiu A. – Tratamentul anticoagulant în practica medicală în *Ghiduri de Practică Medicală* (sub redacţia L. Gherasim), vol.I, Editura Infomedica, 1999
11. Guyton A.C. – *Fiziologie – Fiziologia umană şi mecanismele bolilor* (ediţia în limba română sub redacţia dr. R. Cârmaciu), ediţia a 5-a, Editura Medicală Amaltea, 1997
12. Handin I.R. – *Afecţiuni ale plachetelor şi ale peretelui vascular,* în *Harrison – Principiile medicinei interne,* Ediţia XIV-a (ediţia a II-a în limba română), sub redacţia *Fauci A.S., Braunwald E., Isselbacher K.J. et al.*, Editura Teora, Bucureşti, 2001: 802-809
13. Handin I.R. – Terapia anticoagulantă, fibrinolitică şi antiplachetară, , în *Harrison – Principiile medicinei interne,* Ediţia XIV-a (ediţia a II-a în limba română), sub redacţia *Fauci A.S., Braunwald E., Isselbacher K.J. et al.*, Editura Teora, Bucureşti, 2001: 817-821
14. Handin I.R. – *Tulburări ale coagulării,* în *Harrison – Principiile medicinei interne,* Ediţia XIV-a (ediţia a II-a în limba română), sub redacţia *Fauci A.S., Braunwald E., Isselbacher K.J. et al.*, Editura Teora, Bucureşti, 2001: 809-817
15. Harrison's – Principles of Internal Medicine, XIVth edition, Mc Graw-Hill, Inc., 1998
16. Hăulică I. – *Fiziologie umană,* Editura Medicală, Bucureşti,1996

17. Hillmann R.S. – *Anemia prin deficit de fier şi alte anemii hipoproliferative,* , în *Harrison – Principiile medicinei interne,* Ediţia XIV-a (ediţia a II-a în limba română), sub redacţia *Fauci A.S., Braunwald E., Isselbacher K.J. et al.*, Editura Teora, Bucureşti, 2001: 698-706
18. Katzung B.C. – *Basic and Clinical Pharmacology,* VIIth edition, Appleton&Lange, Stamford Press. Connecticut, USA, 1998
19. Lehninger L.A., Nelson D.L., Cox M. – *Principles of Biochemistry,* 2nd edition, New York, 1993
20. Mitrea Vasilescu Niculina, Lupuleasa D., Andrieş A., Milica Enoiu – *Biotehnologii utilizate în prepararea medicamentelor,* vol. I, Editura Medicală, 2001
21. Mut Popescu Delia – *Hematologie clinică*, ediţia a II-a, Editura Medicală, Bucureşti, 1999
22. Nechifor M. – *Lipoxine, hepoxiline, izoprostani: implicaţii normale, patologice şi terapeutice,* Editura Polirom, Iaşi, 1996
23. Oltean G. – Aspecte diagnostice şi terapeutice în bolile hematologice, Editura Tipomur, Târgu-Mureş, 1996
24. Rosenfeld, G.C., Rose K.M., Loose-Mitchell D.S. – *Pharmacology, 2ndedition,* Harwal Publishing, Philadelphia-Baltimore-Hong Kong-London- Munich- Sydney- Tokyo, 1993:173-184
25. Stroescu V. – *Bazele farmacologice ale practicii medicale,* Editura Medicală, Bucureşti, 2001
26. Vizi Sz. – *Humán farmakológia,* Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2000.

IX. FARMACOLOGIA INFLAMAŢIEI, BOLILOR REUMATICE ŞI BOLILOR ALERGICE

Secţiunea

1. MEDICAMENTE ANTIINFLAMATOARE NESTEROIDIENE (AINS) ŞI ANTIREUMATICE SPECIFICE

1.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

Inflamaţia este un proces biologic complex reprezentat de o serie de fenomene homeostatice de reacţie a organismului faţă de agresiuni de origine neimunitară (fizice, chimice, infecţioase) sau imunitară (autoimunitate, alergie etc.).

Considerat cel mai vechi aspect al răspunsului imun (din punct de vedere filogenetic), este o reacţie de apărare care a evoluat, fiind esenţială pentru supravieţuirea organismului în prezenţa agenţilor patogeni şi a leziunilor tisulare. În unele cazuri însă, scăpată de sub un control riguros, devine un fenomen patologic, o adevărată boală.

Inflamaţia poate fi împărţită în trei faze: inflamaţia acută, răspunsul imun şi inflamaţia cronică:

- inflamaţia acută: este răspunsul iniţial la agresiunea tisulară. Este mediată prin eliberarea de autacoizi (ex. histamină, serotonină, bradikinină, prostaglandine, leucotriene) şi de obicei precede declanşarea răspunsului imun;
- răspunsul imun: se produce atunci când celulele imunocompetente sunt activate ca răspuns la microorganisme sau substanţe antigenice eliberate în timpul răspunsului inflamator acut sau cronic. Rezultatul răspunsului imun poate fi folositor organismului (de exemplu ducând la fagocitoza şi neutralizarea microorganismelor invadatoare), dar poate fi nefavorabil dacă duce la o inflamaţie cronică fără rezolvarea procesului lezional;
- inflamaţia cronică: implică eliberarea unui număr de mediatori care nu se remarcă în răspunsul acut: interleukine – 1,2 şi 3, interferoni, factorul tumor necrotic α (TNFα), factorul de stimulare al coloniilor de granulocite – macrofage (GM-CSF) etc. Una dintre cele mai importante boli implicând aceşti mediatori este poliartrita reumatoidă în care inflamaţia cronică are drept rezultat durerea şi distrucţia osului şi cartilagiului articular ducând la invaliditate severă, producându-se, de asemenea, modificări sistemice care pot duce la scurtarea vieţii.

Lezarea celulară asociată inflamaţiei acţionează asupra membranelor celulare producând eliberarea enzimelor lizozomale de către leucocite; acidul arahidonic este eliberat din precursori şi sunt sintetizaţi astfel variaţi eicosanoizi (a se vedea capitolul autacoizi).

Calea ciclooxigenazei (COX) din metabolismul acidului arahidonic produce prostaglandine (PG) care au variate efecte asupra vaselor sanguine, terminaţiilor nervoase şi a celulelor implicate în inflamaţie.

Descoperirea izoformelor ciclooxigenazei (COX-1 şi COX-2) a dus la conceptul că COX-1, enzimă constitutivă, tinde să aibă o funcţie homeostatică, în timp ce COX-2 este o enzimă inductibilă în timpul inflamaţiei şi tinde să faciliteze răspunsul inflamator (Fig. IX.1). Pe această bază au fost obţinuţi şi introduşi în terapeutică inhibitori selectivi de COX-2, în ideea că aceştia vor fi mai siguri decât inhibitorii neselectivi de COX-1, fără a-şi pierde eficacitatea.

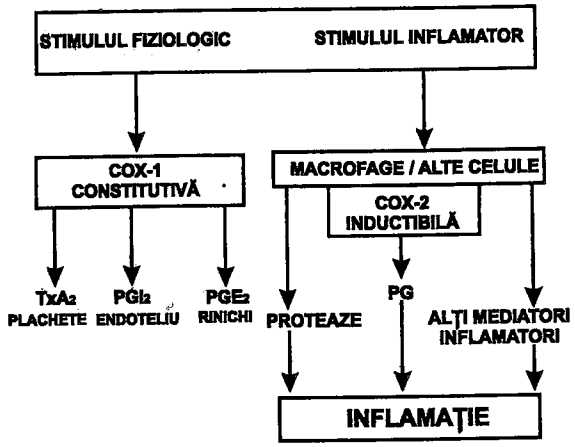


Fig. IX.1. Schema căilor ce duc la generarea de prostaglandine prin COX-1 sau COX-2 (după Vane şi Botting, 1995)

Calea lipoxigenazei a metabolismului acidului arahidonic duce la leucotriene (LT) care au un puternic efect chemotactic asupra polimorfonuclearelor, neutrofilelor, eozinofilelor şi a macrofagelor producând, de asemenea, bronhoconstricţie şi creşterea permeabilităţii vasculare.

La locul leziunii tisulare sunt eliberate kinine, neuropeptide, histamina, precum şi componente ale complementului, citokine şi alte produse ale leucocitelor şi plachetelor. Stimularea de la nivelul membranelor neutrofilului produce radicali liberi derivaţi ai oxigenului activat. Anionul superoxid este format astfel prin reducerea oxigenului molecular, ceea ce poate stimula producerea altor molecule reactive cum ar fi peroxidul de hidrogen şi radicali hidroxil. Interacţiunea acestor compuşi cu acidul arahidonic are ca rezultat generarea de substanţe chemotactice, ceea ce duce la perpetuarea procesului inflamator.

1.2. BAZE FARMACOLOGICE

Clasificarea acestor medicamente se face în funcţie de criteriile terapeutic şi chimic.

A. *Antinflamatoare nesteroidiene (AINS)*: sunt substanţe care fac parte din grupa analgezice-antipiretice-antiinflamatoare, la care predomină efectul antiinflamator, fiind utilizate în scop antiinflamator şi analgezic. Ca antireumatice au efect imediat, dar de durată scurtă după întreruperea administrării. Au acţiune simptomatic – patogenică, diminuând sau înlăturând unele simptome şi semne ale inflamaţiei în bolile reumatice cronice, dar nemodificând evoluţia procesului patologic.

B. *Antireumatice specifice*: au acţiune lentă fără efect antiinflamator. Se utilizează ca terapie „de bază" sau „modificatoare a bolii" în poliartrita reumatoidă. Efectul acestora apare după 2-3 luni şi persistă luni-ani după întreruperea administrării, influenţând unele componente patogenice şi modificând evoluţia procesului reumatic. Din păcate acestea pot fi mai toxice decât agenţii antiinflamatori nesteroidieni.

A. Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)
  I. Antiinflamatoare nesteroidiene clasice (generaţia I)
    a. Acizi carboxilici:
      - Derivaţi de acid salicilic: acid acetilsalicilic, diflunisal, benorilat.

      - Derivaţi de acid acetic:
        - derivaţi de acid fenilacetic: diclofenac, alclofenac
        - derivaţi de acizi carbociclici şi heterocicli acetici: indometacina, sulindac, tolmetina, lonazolac, ketorolac;
      - Derivaţi de acid propionic: ibuprofen, naproxen, ketoprofen, dexketoprofen;
      - Derivaţi de acid fenamic (fenamaţi): ac. flufenamic, ac. mefenamic, ac. meclofenamic, ac. niflumic, ac. tolfenamic, etofenamat;
    b. Acizi enolici
      - Pirazolone: fenilbutazona;
      - Oxicami: piroxicam, tenoxicam, lornoxicam;
  II. Antiinflamatoare nesteroidiene inhibitoare selective sau specifice de COX-2 (generaţia a II-a):
    a. Blocante selective: meloxicam, nabumetona, etodolac, nimesulid;
    b. Blocante specifice (coxibe): celecoxib, rofecoxib, parecoxib, etoricoxib.

B. Antireumatice specifice:
  a. Compuşi de aur: aurotiomalat de sodiu, auranofin;
  b. Antimalarice de sinteză: clorochina şi hidroxiclorochina;
  c. Derivaţi tiolici: penicilamina;
  d. Imunodepresive: metotrexatul (şi alte citotoxice), ciclosporina ş.a.;
  e. Sulfasalazina.

1.2.1. Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)

Farmacocinetică: Diversitatea chimică a AINS are drept consecinţă o gamă largă de caracteristici farmacocinetice. Deşi există multe deosebiri în cinetica AINS acestea posedă unele proprietăţi generale comune. Aproape toţi compuşii sunt acizi organici slabi (excepţie face nabumetona care este un prodrog care este metabolizat la principiul activ acid). Cele mai multe dintre aceste medicamente sunt bine absorbite digestiv iar alimentele nu le modifică substanţial biodisponibilitatea. Cele mai multe AINS sunt metabolizate în proporţie ridicată unele prin mecanisme de fază I şi II, iar altele numai prin glucuronoconjugare directă (faza II-a). Deşi excreţia renală este cea mai importantă cale de eliminare, aproape toate suferă variate grade de excreţie biliară şi reabsorbţie (ciclul enterohepatic). Gradul de iritare manifestat la nivelul tractului intestinal inferior se corelează cu cantitatea implicată în acest ciclu. Cea mai mare parte a AINS sunt legate în proporţie mare de proteinele plasmatice (peste 98%), de obicei de albumine. Unele (de ex. ibuprofen) sunt amestecuri racemice, în timp ce altele (naproxenul) se prezintă ca un singur enantiomer şi puţine nu prezintă un centru chiral (ex. diclofenac).

Toate AINS pot fi găsite în lichidul sinovial după administrări repetate. Medicamentele cu perioada de înjumătăţire scurtă persistă în articulaţii un timp mai îndelungat decât poate fi prevăzut în funcţie de semiviaţa lor biologică, în timp ce medicamentele cu perioadă de înjumătăţire lungă dispar din lichidul sinovial cu o viteză proporţională cu acest parametru farmacocinetic.

Farmacodinamie: Antiinflamatoarele nesteroidiene prezintă următoarele acţiuni:
- acţiunea antiinflamatoare (relativ mai redusă faţă de antiinflamatoarele steroidiene) variază ca intensitate între diferitele substanţe;
- acţiunea analgezică: comparabilă cu cea a acidului acetilsalicilic sau a paracetamolului;
- acţiunea antipiretică (nu este utilă terapeutic);
- acţiunea antiagregantă plachetară (prezentă la acidul acetilsalicilic, indometacină, fenilbutazonă ş.a.);
- inhibarea contracţiilor uterine (acidul acetilsalicilic, indometacină, fenilbutazonă);
- favorizarea închiderii canalului arterial la nou-născut (indometacină).

Mecanism de acţiune: mecanismul acţiunii antiinflamatoare a AINS, incomplet cunoscut, cuprinde:

a) Diminuarea biosintezei prostaglandinelor prin inhibarea ciclooxigenazei (COX-1, COX-2) reprezintă un mecanism extrem de important. AINS clasice inhibă ambele tipuri de ciclooxigenază. Inhibarea COX-2 explică efectul antiinflamator, analgezic (şi antipiretic), în timp ce inhibarea COX-1 explică o serie de reacţii adverse de felul lezării mucoasei gastrointestinale sau afectării toxice a rinichiului. Inhibitorii selectivi şi specifici de COX-2 au proprietăţi antiinflamatorii şi analgezice cu risc mai mic de reacţii adverse obişnuite la AINS clasice (Fig. IX. 1., IX.2.).

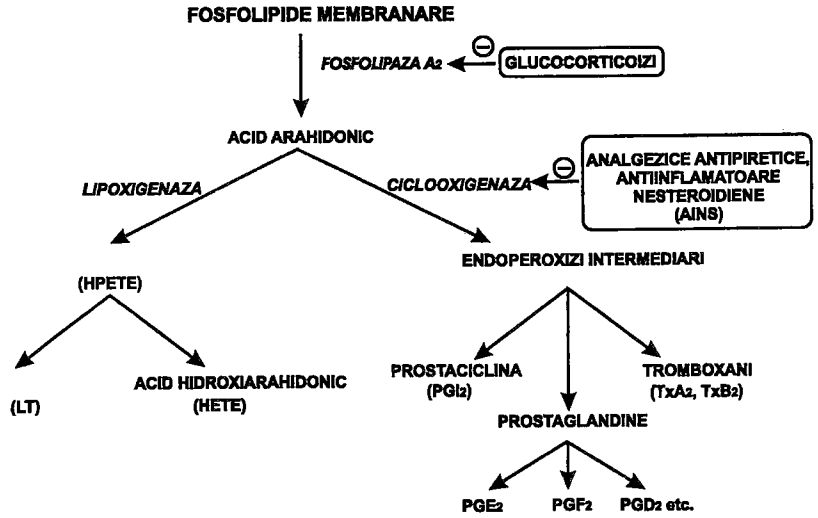


Fig IX.2. Biosinteza derivaţilor acidului arahidonic şi intervenţia antiinflamatoarelor nesteroidiene şi a glucocorticoizilor

b) Variate AINS au, posibil, mecanisme adiţionale de acţiune incluzând:
- inhibarea activării celulelor inflamatorii (cum ar fi polimorfonulclearele neutrofile) cu diminuarea formării de endoperoxizi şi radicali liberi);
- diminuarea formării şi acţiunii moleculelor de adeziune de către celulele endoteliale, leucocite, plachete;
- inhibarea chemotaxiei celulelor inflamatorii;
- reglarea „down" a producerii de interleukină-1 (IL-1);
- interferarea unor fenomene celulare mediate de calciu;
- inhibarea şi a lipoxigenazei (indometacina, diclofenac, ketoprofen), ş.a.

Farmacotoxicologie:

AINS pot provoca reacţii adverse:
- digestive: discomfort gastric, greţuri, vomă, diaree, ulcer gastro-intestinal, hemoragie digestivă, perforaţie;

In funcţie de reacţiile adverse gastrointestinale serioase pe care le pot produce, AINS se pot clasifica:

a) cu cel mai mare risc: azapropazona, fenilbutazona;

b) cu risc intermediar: piroxicam, ketoprofen, naproxen, diclofenac;

c) cu cel mai mic risc: ibuprofen.

- alergice: rinite, urticarie, erupţii, edem angioneurotic, astm bronşic;
- respiratorii: tuse, febră, eozinofilie cu infiltrate pulmonare bilaterale la alergici;
- nervoase; cefalee, ameţeli, tinitus, stări confuzionale, halucinaţii, tulburări auditive;
- hematologice: anemie, trombocitopenie, anemie hemolitică (în caz de deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază), excepţional aplazie medulară, agranulocitoză, risc trombotic pentru coxibe;
- hepatotoxice (rare);
- retenţie hidrosalină, insuficienţă renală acută reversibilă (rar);
- accidente severe (rareori) (sindroame: Lyell, Steven-Johnson, Reye).

Farmacoterapie:

Antiinflamatoarele nesteroidiene reprezintă medicaţia utilă în grade variate în tratamentul tuturor afecţiunilor reumatismale (inflamatorii, degenerative, articulare, extraarticulare). S-au dovedit utile, de asemenea, în dureri postoperatorii, dureri neoplazice (metastaze osoase).

a) În afecţiuni reumatismale:
- tratamente de scurtă durată (în perioade de acutizare) în artroze, tendinite, tenosinovite, lumbago, dureri şi inflamaţii posttraumatice;
- tratamente de lungă durată în reumatisme inflamatorii cronice (în special poliartrită reumatoidă, spondilită anchilozantă), artroze dureroase;

b) În afara afecţiunilor reumatismale: angine, otite, colici nefretice, tromboflebite, hemoroizi, dismenoree, unele afecţiuni stomatologice, esofagita de reflux şi postiradiere, eritem nodos, persistenţa canalului arterial la nou-născut.

Recomandări, precauţii: Sunt de preferat AINS cu riscul cel mai mic pentru tratamentul iniţial, la dozele cele mai mici. Nu se folosesc asocieri de AINS. Inhibitorii selectivi ai COX-2 nu se folosesc de rutină în poliartrita reumatoidă sau artroze, ci se preferă faţă de alte AINS numai când sunt clar indicate:

a) la bolnavii cu antecedente de ulcer gastroduodenal, perforaţie, hemoragie gastrointestinală, la care utilizarea lor trebuie atent evaluată;

b) la bolnavi cu risc crescut de efecte adverse gastrointestinale (vârsta peste 65 ani, asociere cu medicamente care cresc riscul reacţiilor adverse digestive, debili, bolnavi sub tratament prelungit cu doze mari de AINS).

Efectele terapeutice ale inhibitorilor selectivi şi specifici de COX-2 sunt diminuate de asocierea cu acid acetilsalicilic în doze mici, iar asocierea cu antiacide gastrice nu este justificată.

Principii de utilizare:
- alegerea AINS în funcţie de indicaţii;
- principalul criteriu de alegere este tolerabilitatea clinică;
- ritmul de administrare: de obicei o doză mai mare la început (3-7 zile) apoi una mai redusă;
- de evitat calea injectabilă;
- protecţia gastrică preventivă (alimentară, medicamentoasă) este utilă pentru AINS clasice.

Interacţiuni: AINS cresc timpul de sângerare (în asociere cu alcoolul în cantităţi mari) şi cresc riscul de sângerare (în asociere cu heparina şi anticoagulantele orale). Cresc toxicitatea fenitoinei şi litiului. Asocierea cu antihipertensive (tiazide, furosemid, captopril) scade efectul diuretic şi antihipertensiv. La bolnavii deshidrataţi pot produce insuficienţă renală acută. AINS nu se asociază între ele (deoarece creşte riscul ulcerogen şi de hemoragii digestive).

1.2.2. Antireumatice specifice

Sunt medicamente cu acţiune specifică în poliartrita reumatoidă.

Farmacodinamie:

Aceste medicamente modificatoare ale bolii (în contrast cu AINS care sunt modificatoare ale simptomelor) prezintă următoarele caracteristici:
- administrate cronic în poliartrita reumatoidă micşorează durerea, reduc inflamaţia articulară;

- atenuează manifestările extraarticulare (nodulii reumatoizi);
- scad viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) şi titrul factorului reumatoid;
- ameliorează prognosticul bolii;
- eficacitatea se evidenţiază lent (după câteva luni de tratament);
- în general sunt ineficace pe modele experimentale de inflamaţie (la animale de experienţă).

Mecanism de acţiune: (nu este încă bine cunoscut). Acesta ar fi legat de:
- influenţarea inflamaţiei cronice în anumite componente patogenice;
- modificarea reacţiei organismului (responsabilă de cronicizarea procesului inflamator);
- intervenţia posibilă la nivelul fenomenelor autoimune din cursul bolii;
- fenomene de imunostimulare şi respectiv imunodepresie (care pot realiza beneficii prin micşorarea capacităţii organismului de a reacţiona în mod patologic).

Farmacotoxicologie:

Tratamentul cronic cu aceste medicamente este limitat de dezvoltarea unui grad de toleranţă şi cu deosebire de reacţii adverse (care necesită control regulat şi uneori obligă la oprirea tratamentului). Majoritatea bolnavilor întrerup această medicaţie după 1-2 ani.

Riscul toxic este comparativ mare pentru aurul injectat şi mai mic pentru antimalarice şi aurul administrat p.o. Unele date indică faptul că antimalaricele şi metotrexatul prezintă cel mai convenabil raport toxicitate/eficacitate.

Farmacoterapie:

Studii clinice controlate au arătat o eficacitate comparabilă pentru compuşii de aur i.m., sulfasalazină, penicilamină şi metotrexat. Aurul administrat p.o. şi antimalaricele s-au dovedit mai puţin eficace.

Deoarece riscul reacţiilor adverse este relativ mare, aceste medicamente sunt obişnuit rezervate cazurilor severe de boală (refractare la măsurile terapeutice uzuale – repaus, fizioterapie, AINS, eventual glucocorticoizi intraarticular). În ultimul timp, considerând potenţialul sporit de a opri evoluţia şi a evita leziunile distructive când sunt utilizate precoce, au început să fie indicate şi în cazurile incipiente de poliartrită reumatoidă.

1.3. ANTIINFLAMATOARE NESTEROIDIENE (AINS)

1.3.1. Antiinflamatoare nesteroidiene clasice

1.3.1.1. Acizi carboxilici

1.3.1.1.1. Derivaţi de acid salicilic

ACID ACETILSALICILIC

(a se vedea şi la Secţiunea I capitolul Analgezice-antipiretice)

Cunoscut în special sub denumirea de aspirină, este esterul acidului salicilic cu acidul acetic.

Fcin.: Acidul acetilsalicilic se absoarbe relativ bine din tubul digestiv, biodisponibilitatea medie fiind 68%.

Fdin.: Analgezic, antipiretic, antiinflamator, antiagregant plachetar. Dozele mari, depăşind 3g/zi la adult, au efect antiinflamator.

Mecanism de acţiune: Efectele analgezic, antipiretic şi antiinflamator se datoresc, în principal, inhibării biosintezei de prostaglandine (PG).

Ftox.: Pirozis, gastralgii, greţuri, vome, microhemoragii gastrice, retenţie hidrosalină, agravarea astmului bronşic, alergii cutanate, euforie, tulburări de echilibru, favorizarea hemoragiilor. La copii cu varicelă, gripă şi viroze respiratorii poate produce sindromul Reye.

Fter.: Reumatism poliarticular acut, poliartrită reumatoidă.

CI: gastrite, ulcer gastrointestinal, insuficienţă hepatică, alergie la salicilaţi, diateză hemoragică.

Fgraf.: ca antiinflamator 3-4 g pe zi în 3-4 prize.

DIFLUNISAL

Este un derivat fluorat al acidului salicilic.

Fcin.: Se absoarbe bine pe cale orală, legare plasmatică 99%, perioada de înjumătăţire biologică 8-12 ore.

Fdin.: antiinflamator, analgezic, slab antipiretic.

Ftox., CI: Asemănătoare acidului acetilsalicilic.

Fter.: Poliartrită reumatoidă, artroze.

Fgraf.: Ca antiinflamator 500-1000 mg/zi în 1-2 prize.

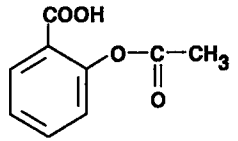
BENORILAT

Esterul acetilsalicilic al paracetamolului.

Are proprietăţi asemănătoare acidului acetilsalicilic şi aceleaşi indicaţii. Reacţiile adverse sunt asemănătoare celor produse de aspirină, dar riscul sângerărilor digestive este mai mic.

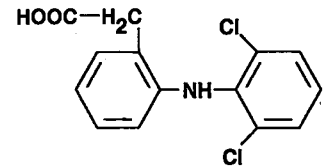
1.3.1.1.2. Derivaţi de acid acetic

Derivaţi de acid salicilic

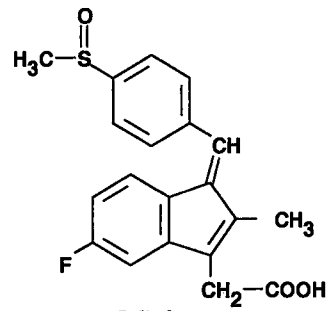


Acid acetilsalicilic

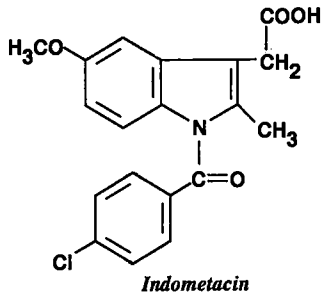
Derivaţi de acid acetic



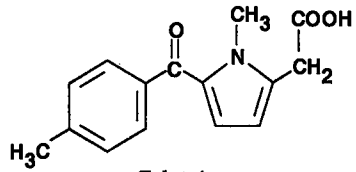
Diclofenac



Sulindac



Indometacin



Tolmetin

Fig. IX.3. Structurile chimice ale unor antiinflamatoare nesteroidiene, derivaţi de acid salicilic şi acid acetic

DERIVAŢI DE ACID FENILACETIC

DICLOFENAC

Este unul dintre cele mai active AINS, cu tolerabilitate clinică deosebită. Este un derivat arilaminoacetic.

Fcin.: Se absoarbe repede şi complet din tubul digestiv, dar biodisponibilitatea este de numai 52% (deoarece este metabolizat la primul pasaj hepatic).

Fdin.: Antiinflamator deosebit de eficace, de asemenea analgezic şi antipiretic cu potenţă mare (apropiată de cea a indometacinei). Inhibă ciclooxigenaza la concentraţii mai mici decât indometacina.

Ftox: uneori tulburări gastrointestinale (greaţă, diaree, dureri epigastrice), sângerări digestive minore, riscul ulcerului sau al sângerărilor masive este mic. Ocazional erupţii cutanate, posibile reacţii anafilactoide (cunoscute pentru toate AINS).

Fter.: Poliartrita reumatoidă, spondilita anchilopoietică, artroze, reumatism extraarticular, criza de gută, stări inflamatorii dureroase postoperatorii, posttraumatice, dureri după extracţii dentare, inflamaţii dureroase în sfera genitală.

CI.: Ulcer gastrointestinal, alergie specifică sau reacţii de hipersensibilitate la AINS, sarcină.

Fgraf.: Oral, iniţial 150 mg/zi în 3 prize; întreţinere 50-100 mg/zi în 2-3 prize.

ALCLOFENAC

Derivat alchiloxifenilacetic, este un AINS activ, cu eficacitate clinică comparabilă cu cea a indometacinei, ceva mai bine suportat decât aceasta. Este considerat a avea şi o acţiune specifică în poliartrita reumatoidă (apropiată de cea a sărurilor de aur şi a penicilaminei).

DERIVAŢI DE ACIZI CARBOCICLICI ŞI HETEROCICLI ACETICI:

INDOMETACINA

Este un derivat de acid indol acetic.

Fcin.: Se absoarbe bine p.o. sau rectal (biodisponibilitatea fiind de 98 % p.o. şi de 80% intrarectal).

Fdin.: Este foarte activ ca antiinflamator. Inhibă la concentraţii mici activitatea ciclooxigenazei (COX) împiedicând formarea de prostaglandine (în ţesuturile periferice şi în creier).

Ftox.: (Reacţii adverse mai frecvente la doze mari) Tulburări digestive (jenă epigastrică, greaţă, vomă, dureri abdominale, diaree sau constipaţie, rar ulcer), cefalee, erupţii urticariene, reacţii anafilactoide.

Fter.: Poliartrita reumatoidă (şi alte boli reumatice inflamatorii), artrita acută gutoasă.

CI: Ulcerul evolutiv (şi antecedente de leziuni gastrointestinale), alergia şi hipersensibilitatea la indometacină şi salicilaţi. Prudenţă (sau de evitat) la bolnavii cu tulburări psihice, epilepsie sau parkinsonism, bătrâni, copii, sarcină.

Fgraf.: Oral, 50-200 mg/zi în 3 prize, după mese. Intrarectal 100 mg de 1-2 ori/zi. Doza orală + intrarectală maximă 150-200 mg/zi.

SULINDAC

Derivat fluorurat de inden al indometacinei

Fcin.: prodrug al indometacinei, absorbit rapid, dar incomplet digestiv, este transformat de flora intestinală şi la nivelul ficatului într-un metabolit sulfidic activ (responsabil de activitatea farmacodinamică). După adm. p.o. are o biodisponibilitate de 96 %.

Fdin.: La pacienţii cu poliartrită reumatoidă a dovedit o eficacitate egală sau ceva mai mare decât cea a acidului acetilsalicilic.

Ftox.: Este ceva mai bine suportat decât indometacina. Provoacă relativ frecvent: fenomene dispeptice, dureri abdominale, greaţă, vomă, diaree sau constipaţie.

Fter.: Poliartrită reumatoidă, artroze, reumatism extraarticular, spondilită anchilopoietică.

Fgraf.: Oral 200-400 mg/zi, la adulţi. Nu se utilizează la copii.

TOLMETINA

Compus la care inelul indolic al indometacinei este înlocuit cu un inel indolic pirolic.

Fcin.: Se absoarbe complet din intestin, legare 99 % de proteinele plasmatice, epurat prin metabolizare (în majoritate), timp de înjumătăţire biologică 1-2 ore.

Fdin.: Are proprietăţi antiinflamatoare, analgezice şi antipiretice (cu o potenţă mai mare decât a acidului acetilsalicilic, dar ceva mai mică decât a indometacinei şi a fenilbutazonei). Efectul este rapid dar de scurtă durată.

Ftox.: Deşi este mai bine suportată decât indometacina, reacţiile adverse sunt relativ frecvente: iritaţie gastrică (îndeosebi), ulceraţii şi sângerări.

Fter.: se foloseşte ca antireumatic, cu o eficacitate egală sau ceva mai mare decât a acidului acetilsalicilic.

Fgraf.: Oral 1000-2000 mg/zi (în 3 prize, la mese). Doza de întreţinere obişnuită 600 mg/zi.

LONAZOLAC

Este un acid heteroarilacetic

Fdin.: antiinflamator şi analgezic

Ftox.: Reacţii adverse obişnuite pentru AINS

Fter.: Diferite afecţiuni reumatice articulare şi extraarticulare.

Fgraf.: Oral 200 mg de 3 ori/zi (după mese), sau intrarectal, supozitoare, 200 mg (dimineaţa şi seara).

1.3.1.1.3. Derivaţi de acid propionic

IBUPROFEN

Este un derivat de acid propionic

Fcin.: Absorbţie rapidă p.o., biodisponibilitate peste 80%.

Fdin.: Are proprietăţi antiinflamatoare, analgezice, antipiretice

La bolnavii cu poliartrită reumatoidă eficacitatea este asemănătoare acidului acetilsalicilic (dar inferioară indometacinei şi fenilbutazonei).

Ftox.: Tulburări digestive (greaţă, vomă, diaree, constipaţie, fenomene dispeptice, epigastralgii, sângerări) apar cu o frecvenţă mai mică decât după acidul acetilsalicilic.

Fter.: Afecţiuni reumatice articulare şi extraarticulare, afecţiuni ortopedice (entorse, întinderi musculare), stări inflamatorii severe sau prelungite (ORL, stomatologie, patologie respiratorie, ginecologie etc.). Inactiv în spondilita anchilopoietică.

CI: Ulcer în evoluţie, alergie specifică sau hipersensibilitate la AINS, copii, sarcină.

Fgraf.: Iniţial 1,2-1,8 g/zi în 3 prize (după mese). Maximum 2,4 g/zi. Întreţinere 0,6-1,2 g/zi.

FLURBIPROFEN

Derivat arilpropionic fluorat.

Fcin.: Absorbţie digestivă bună.

Fdin.: Antiinflamator, analgezic şi antipiretic activ.

Ftox.: Provoacă frecvent reacţii adverse: tulburări gastrointestinale, mai rar cefalee şi erupţii cutanate.

Fter.: Este indicat în afecţiuni reumatice.

CI: Ulcer în evoluţie, insuficienţă hepatică sau renală (avansate)
Fgraf.: oral, la început 300 mg/zi, apoi 150-200 mg/zi (în 3 prize, la mese)

NAPROXEN

Este un derivat policicloaromatic de acid propionic.
Fcin.: Absorbţie completă din tractul gastrointestinal, legarea de proteinele plasmatice 9%, epurare predominant prin eliminare renală. Timpul de înjumătăţire de circa 14 ore (face posibilă administrarea de 2 doze/zi)
Fdin.: Este un antiinflamator activ. În poliartrita reumatoidă eficacitatea terapeutică este apropiată de cea a indometacinei.
Ftox.: Provoacă frecvent reacţii adverse (mai ales când se administrează timp îndelungat: gastralgii, greaţă, dispepsii, diaree sau constipaţie, sângerări digestive, cefalee, ameţeli, erupţii cutanate alergice.
Fter.: indicat în diferite afecţiuni reumatice articulare şi extraarticulare, artrita acută gutoasă, stări inflamatorii (stomatologie, ORL, pneumologie), dismenoree, naştere prematură.
Fgraf.: Oral, iniţial 500 mg, apoi 250 mg la 6-8 ore. În criza de gută 750 mg la început, apoi câte 250 mg la 8 ore. Intrarectal 500 mg, seara. Doza totală maximă zilnică 1000 mg.

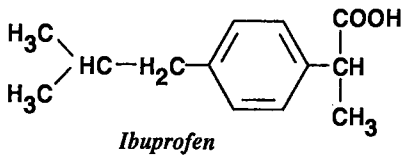
KETOPROFEN

Este un acid arilpropionic
Fcin.: Se absoarbe rapid şi complet după administrarea orală, se fixează în proporţie de 99% de proteinele plasmatice. Are un timp de înjumătăţire de 1,5 ore (dar persistă mai mult în lichidul sinovial).
Fdin.: Are efecte antiinflamatoare şi antipiretice marcate, cu o potenţă comparabilă cu a indometacinei.
Mecanism de acţiune: Inhibă atât ciclooxigenaza (COX) cât şi lipoxigenaza (LOX), inhibând atât biosinteza de prostaglandine (PG) cât şi de leucotriene (LT).
Ftox.: reacţiile adverse apar cu o frecvenţă de circa 15 % (în special gastralgii, greaţă, vomă, diaree).
Fter.: Poliartrita reumatoidă, spondilita anchilopoietică, episoadele inflamatoare acute ale artrozelor, discopatii, reumatism extraarticular, artrite acute (inclusiv accesul de gută).
CI: Ulcerul, alergia specifică, hipersensibilitatea la salicilaţi (sau alte AINS), sarcina; prudenţă în insuficienţa renală avansată.
Fgraf.: oral 150-200 mg/zi în 2-4 prize. Intrarectal 100 mg (seara). Doza maximă zilnică, oral intrarectal 200 mg.

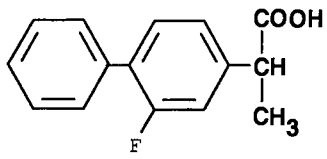
FENOPROFEN

Un acid ariloxiarilpropionic
Fcin.: se absoarbe din intestin în proporţie de 85 %, se fixează 99 % pe proteinele plasmatice, este epurat prin metabolizare (în majoritate), timpul de înjumătăţire biologică circa 2 ore.
Fdin.: Are proprietăţi asemănătoare ketoprofenului fiind un antireumatic eficace.
Ftox.: Tulburările digestive afectează circa 20 % din bolnavi. Asocierea cu fenitoina şi sulfamidele îi poate creşte activitatea dar şi riscul reacţiilor adverse.
Fter.: afecţiuni reumatice.
Fgraf.: oral, câte 600 mg de 3-4 ori/zi. În accesul de gută doza se poate creşte la 3-3,6 g/zi.

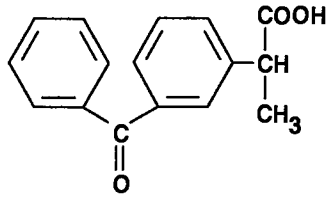
Derivaţi de acid propionic



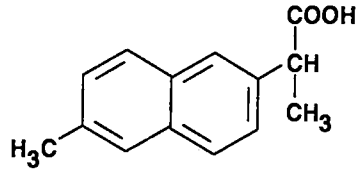
Ibuprofen



Flurbiprofen

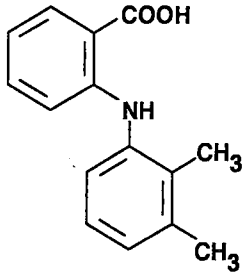


Ketoprofen

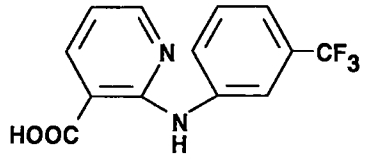


Naproxen

Derivaţi de acizi aril-antranilici (fenamaţi) şi analogi înrudiţi

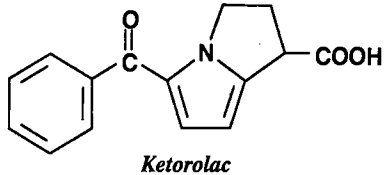


Acid mefenamic



Acid niflumic

Alte structuri de acizi carboxilici



Ketorolac

Fig. IX.4. Structurile chimice ale unor antiinflamatoare nesteroidiene, derivaţi de acid propionic şi acizi arilantranilici (fenamaţi)

1.3.1.1.4. Derivaţi de acid fenamic (fenamaţi)

ACID FLUFENAMIC

Fcin.: Suferă o absorbţie lentă în tractul gastrointestinal, se leagă în proporţie mare de proteinele plasmatice, este în majoritate metabolizat, timpul de înjumătăţire biologică este de aproximativ 9 ore.

Fdin.: Este antiinflamator şi antipiretic cu potenţă mare (asemănătoare naproxenului şi fenilbutazonei). Efectul analgezic, comparativ, este slab.

Mecanism de acţiune: Inhibă ciclooxigenaza.

Ftox.: Reacţiile adverse interesează sub 10 % din bolnavi şi sunt, în general benigne (relativ frecvent survin tulburări dispeptice şi diaree, rareori severe).

Fter.: Poliartrita reumatoidă şi alte afecţiuni reumatice inflamatorii sau degenerative; tromboflebite superficiale.

CI: Ulcer, insuficienţă renală, insuficienţă hepatică, alergie specifică şi hipersensibilitate la salicilaţi sau alte AINS; sarcină, copii sub 14 ani.

Fgraf.: Oral, obişnuit 600 mg/zi (în 3 prize, la mese).

ACID MEFENAMIC

Fdin.: Are efect antiinflamator, analgezic şi antipiretic (de intensitate moderată)

Ftox.: Ca reacţii adverse, ocazional, provoacă diaree, erupţii cutanate, glomerulonefrită alergică; rareori reacţii sanguine (trombocitopenie, anemie hemolitică, leucopenie)

Fter.: Indicat în afecţiuni reumatice, ca şi pentru combaterea durerilor musculare, traumatice, dentare, a cefaleei, a durerilor postoperatorii, dismenoreei sau febrei.

CI: Bolnavi ulceroşi, cu boală inflamatoare intestinală, astmatici (favorizează bronhospasmul). Creşte riscul de hemoragie al medicamentelor anticoagulante,

Fgraf.: Dozele uzuale p.o. sunt de 500 mg de 3 ori/zi. Copii peste 6 ani 25 mg/kg/zi (în mai multe prize).

ACID MECLOFENAMIC

Fter.: Ca meclofenamat sodic se utilizează în poliartrita reumatoidă şi în artroză (osteoartrită).

Ftox.: Uneori poate provoca diaree severă; în rest efecte adverse cunoscute pentru AINS din această clasă. Potenţează efectul anticoagulantelor orale.

CI: Sarcină

Fgraf.: Oral, 100 mg de 2-4 ori/zi.

ACID NIFLUMIC

Fdin.: Un fenamat antiinflamator şi analgezic

Ftox.: Provoacă (relativ frecvent) reacţii adverse manifestate ca fenomene de iritaţie digestivă (greaţă, vomă, diaree, dureri epigastrice). Tratamentul îndelungat poate afecta funcţia renală, hepatică şi sângele. Potenţează efectul anticoagulantelor.

Fter.: Afecţiuni reumatice (articulare şi extraarticulare), gută, dureri traumatice, afecţiuni inflamatorii în sfera ORL şi ginecologie, tromboflebite.

Fgraf.: Doza uzuală p.o. este 250 mg de 3 ori/zi. În criza acută de gută se administrează iniţial 500 mg, apoi 250 mg la 2 ore (eventual încă 250 mg după alte 2 ore).

1.3.1.2. Acizi enolici

1.3.1.2.1. Pirazolone

FENILBUTAZONA

Este un acid enolic derivat de pirazolidin-3,5-dionă.

Fcin.: Administrată oral fenilbutazona se absoarbe în proporţie de 80-100 %. Se leagă în proporţie mare de proteinele plasmatice (90-98 %); se metabolizează în ficat formându-se doi metaboliţi activi (oxifenbutazona – antiinflamator şi gama-hidroxifenilbuatzona – uricozuric), majoritatea metaboliţilor sunt eliminaţi urinar glucuronoconjugaţi. Timpul de înjumătăţire biologică este de circa 56 ore.

Fdin.: Fenilbutazona are predominant efect antiinflamator. Clinic este eficace în special în inflamaţiile acute de tipul accesului de gută. Referitor la formele cronice de reumatism inflamator efectul este superior în spondilita anchilopoietică.

Ftox.: Este un medicament greu suportat de bolnavi. Reacţiile adverse sunt frecvente (şi determină oprirea tratamentului în 10-15 % din cazuri). Reacţii adverse care apar deseori: neplăcere epigastrică, pirozis şi gastralgii, greaţă şi vomă, diaree, diverse tulburări dispeptice. Ulcerul gastric se dezvoltă relativ rar dar riscul activării unei boli ulceroase latente este mare. Alte reacţii adverse sunt: retenţie hidrosalină (la începutul tratamentului), uneori cu edeme (necesitând dietă hiposodată), decompensarea insuficienţei cardiace, ocazional cefalee, ameţeli, nervozitate, insomnie, stare depresivă (rareori) reacţii adverse sanguine (leucopenie, trombocitopenie, anemie aplastică, agranulocitoză, pancitopenie) (cazuri rare).

Fter.: Spondilita anchilopoietică, spondiloartropatii seronegative (sindrom Reiter, artrita psoriazică), accesul acut de gută, tromboflebite, poliartrita reumatoidă.

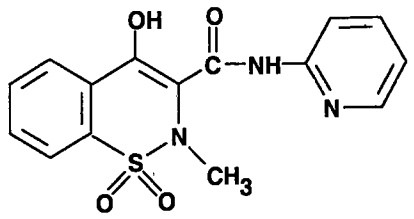
CI: Persoane în vârstă (risc crescut de reacţii adverse), sarcină (primul trimestru), ulcerul gastrointestinal şi antecedente ulceroase, nefritele cronice, cardiopatiile decompensate sau cu risc de decompensare, hipertensiunea arterială severă, bolile hepatice grave, hemopatiile şi diatezele hemoragice. Este strict interzisă în caz de antecedente alergice sau de agranulocitoză la oricare din compuşi din grupa pirazolonelor şi pirazolidinelor. Asocieri contraindicate: cu glucocorticoizii (risc mare de lezare a mucoase gastrice), cu anticoagulantele cumarinice (cauză de accidente hemoragice), cu sulfamidele antidiabetice (risc de reacţii hipoglicemice), cu digoxina (micşorează concentraţia plasmatică a cardiotonicului), cu fenitoina (fenomene toxice prin inhibarea eliminării antiepilepticului).

Fgraf.: Obişnuit se administrează p.o. În cazurile acute, în primele 1-2 zile 600-800 mg/zi, dozele uzuale fiind 200-400 mg/zi (200 mg la mese sau cu un pahar cu lapte). Durata tratamentului nu trebuie să depăşească10 zile. În mod excepţional se pot administra cronic (cu prudenţă) 200 mg/zi. Pe cale intrarectală se pot administra 1-2 supozitoare a 250 mg/zi.

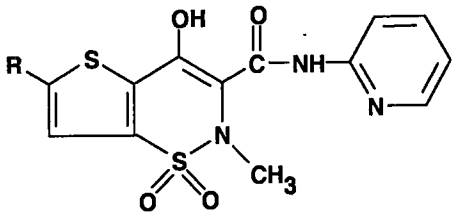
La copii (peste 6 ani) se administrează p.o. 5 mg/kg/zi (se poate creşte până la 10 mg).

Sunt şi preparate de uz local (topic), unguent 4 %.

Oxicami

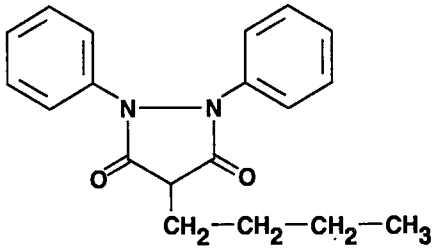


Piroxicam



Tenoxicam [R=—H]
Lornoxicam [R=—Cl]

Butilpirazolidine



Fenilbutazona

Fig. IX.5. Structurile chimice ale unor antiinflamatoare nesteroidiene, oxicami şi butilpirazolidine

1.3.1.2.2. Oxicami

PIROXICAM

Este un acid enolic benzotiazincarboxamidic

Fcin.: După administrarea p.o. se absoarbe digestiv rapid şi aproape complet (fără a fi influenţat de alimente sau antiacide). Se leagă 99 % de proteinele plasmatice, timpul mediu de înjumătăţire biologică este de 48 ore (cea ce permite administrarea unei singure doze pe zi (deşi există variaţii individuale mari).

Fdin.: Piroxicamul are proprietăţi antiinflamatoare marcate, fiind, de asemenea un analgezic şi antipiretic activ. În poliartrita reumatoidă manifestă o eficacitate asemănătoare indometacinei.

Mecanism de acţiune: inhibă biosinteza prostaglandinelor.

Ftox.: este relativ bine suportat. Tulburările gastrointestinale sunt frecvente numai în tratamentul de lungă durată. Sângerările sunt mai rare decât în cazul acidului acetilsalicilic (uneori pot fi cauză de anemie). Ulcerul se dezvoltă rar în curele scurte, dar frecvenţa apariţiei sale creşte în administrarea cronică. Ocazional pot apare: ameţeli, tinitus, cefalee, erupţii cutanate, edeme maleolare, creşterea transaminazelor şi a azotului ureic.

Fter.: poliartrita reumatoidă, artroze (osteoartrită), spondilita anchilopoietică, reumatisme extraarticulare, artrită gutoasă acută.

CI: Ulcerul activ, alergia specifică şi hipersensibilitatea la salicilaţi şi alte AINS. De evitat în cursul sarcinii şi la copii. Asocieri contraindicate: cu anticoagulantele cumarinice (acenocumarol) (creşterea efectului acestora), cu litiul (îi creşte toxicitatea diminuându-i eliminarea).

Fgraf.: Oral, doza obişnuită 20 mg/zi, după masă. Întreţinere 10-30 mg/zi (într-o priză). În unele situaţii acute 40 mg/zi timp de 2 zile, apoi 20 mg/zi timp de 7-14 zile. În criza de gută 40 mg/zi timp de 2 zile, apoi 20 mg de 2 ori /zi timp de 4-6 zile.

PIROXICAM-β-CICLODEXTRIN

Avantaje:

Propr. fiz.-chim.: dispersie la nivel molecular (tehnologie "Host-Guest Chemistry"), cu solubilitate maximă.

Fcin.:
- absorbţie p.o. rapidă, cu biodisponibilitate completă;
- contact minim cu mucoasa gastrointestinală.

Fdin.:
- efect antiinflamator şi analgezic intens;
- debut rapid (cca. 30 minute) şi durată lungă (cca. 24 h).

Ftox.: tolerabilitate gastrică maximă.

TENOXICAM

Fcin.: Oral se absoarbe complet, intrarectal se absoarbe 80 %. Se leagă 99% cu proteinele plasmatice, pătrunde bine (dar relativ lent) în lichidul sinovial. Este metabolizat aproape în totalitate, timpul mediu de înjumătăţire biologică este de 72 ore.

Fdin.: Este un antiinflamator activ, analgezic, antipiretic şi antiagregant plachetar.

Mecanism de acţiune: Inhibă marcat ciclooxigenaza; de asemenea inhibă formarea de oxigen activ în focarul inflamator.

Ftox.: Tenoxicamul este relativ bine suportat. Reacţiile adverse care apar cu o frecvenţă de 12-13% sunt obişnuit diaree sau constipaţie, ameţeli, cefalee, erupţii cutanate. Rareori pot apare: reacţii cutanate severe (sindrom Stevens-Johnson), fotodermatoze, granulocitopenie, scăderea hemoglobinemiei, edeme (uşoare).

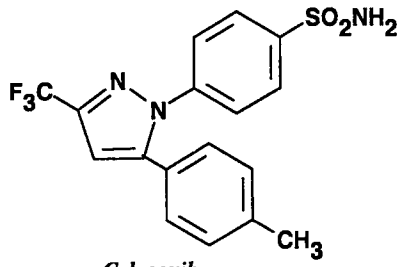
Fter.: Afecţiuni reumatice articulare (poliartrită reumatoidă, artrită, artroză, spondilită anchilopoietică), afecţiuni reumatice extraarticulare (periarterite, tendinite, bursite), gută.

CI: Persoane cu hipersensibilitate (inclusiv la salicilaţi şi alte AINS), bolnavi ulceroşi sau renali. Precauţii: asocierea cu anticoagulante sau antidiabetice orale impune o supraveghere (de către medic, farmacist).

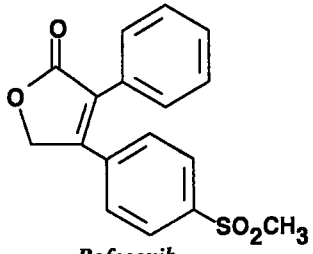
Fgraf.: Doza uzuală este de 20 mg o dată/zi (oral sau intrarectal). La nevoie se poate începe cu 20 mg injectate i.v. sau i.m. o dată/zi, timp de 2 zile, continuând cu calea orală de 10 mg o dată/zi. În criza de gută se administrează 40 mg o dată/zi oral sau intrarectal timp de 2 zile, apoi 20 mg/zi (încă 5 zile).

1.3.2. Antiinflamatoare nesteroidiene blocante selective sau specifice de COX-2

Coxibe

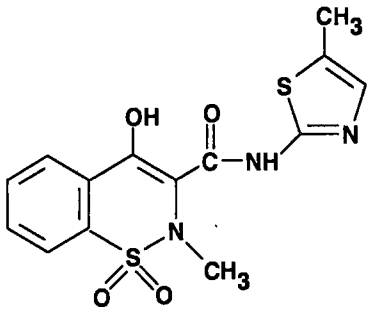


Celecoxib



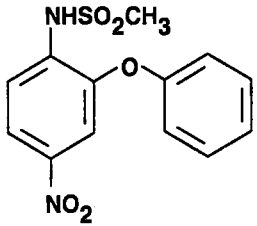
Rofecoxib

Oxicami



Meloxicam

Alte structuri



Nimesulid

Fig. IX.6. Structurile chimice ale unor antiinflamatoare nesteroidiene din generaţia a II-a (inhibitoare selective sau specifice asupra COX-2)

1.3.2.1. Blocante COX-2 selective

MELOXICAM

Este o enolcarboxamidă (asemănător cu piroxicamul)

Fcin.: după doze repetate concentraţia maximă în sânge se realizează la 4-5 ore. Absorbţia după administrare p.o. este puţin influenţată de alimente. Este biotransformat în ficat în doi metaboliţi inactivi farmacodinamic. Perioada de înjumătăţire biologică este de 15-20 ore, eliminarea de face prin urină şi fecale.

Fdin.: Inhibă puţin selectiv COX-2; nu interferează (sau interferează puţin, în funcţie de doză) agregarea plachetară.

Ftox.: Ca reacţii adverse prezintă: diaree, dispepsie, greaţă, creşterea transaminazelor, eritem polimorf, efect protrombotic. Rar poate produce ulceraţii, perforaţii gastrointestinale, hemoragii.

Fter.: Artroză (osteoartrită), poliartrită reumatoidă, spondilită anchilopoietică.

CI: sarcină. Interacţiuni: meloxicamul creşte concentraţia litiului şi scade efectul inhibitor al antihipertensivelor inhibitoare ale enzimei de conversie a angiotensinei. Colestiramina creşte eliminarea meloxicamului.

Fgraf.: Oral, iniţial 7,5 mg o dată/zi, putându-se creşte doza la 15 mg.

NABUMETONA

Este un compus neacidic

Fcin.: Absorbţie digestivă bună, metabolizare hepatică rapidă (formându-se un derivat naftilacetic, principalul metabolit activ).

Fdin.: Inhibitor selectiv de COX-2, metabolitul fiind mai activ decât compusul parental.

Ftox.: Poate produce ca reacţii adverse: diaree, fenomene dispeptice, greaţă, constipaţie, flatulenţă, dureri abdominale, cefalee, ameţeli, erupţii cutanate, creşterea reversibilă a enzimelor hepatice, fosfataza alcalină în special (după administrare cronică). Utilizarea la bolnavii ulceroşi necesită prudenţă. În prezenţa insuficienţei renale doza trebuie micşorată.

Fter.: Artroze (osteoartrite), poliartrită reumatoidă.

CI: reacţii de hipersensibilitate la acidul acetilsalicilic. Interacţiuni: Poate creşte riscul toxic al anticoagulantelor orale, sulfamidelor antidiabetice şi fenitoinei (doza acestora trebuie redusă în aceste condiţii).

Fgraf.: 1g/zi, priză unică, seara, la culcare.

ETODOLAC

Este un derivat pirano-indolacetic

Fcin.: Este bine absorbit după administrarea p.o. (biodisponibilitate 80 %) şi se leagă puternic de proteinele plasmatice (peste 99 %). Perioada de înjumătăţire biologică este de 6,6 ore.

Fdin.: Este puţin mai selectiv decât alte AINS, cu un indice de inhibare COX-2:COX-1 de circa 10.

Ftox.: Este mai bine suportat decât alte AINS, putând provoca iritaţie şi ulceraţii gastrointestinale. Alte posibile reacţii adverse: cefalee, oboseală, somnolenţă (sau insomnie), confuzie, parestezii, tremor erupţii cutanate.

Fter.: Poliartrită reumatoidă, artroză (osteoartrită).

Fgraf.: Oral, 400-1600 mg/zi (doza mare se fracţionează)

NIMESULID

Fcin.: Absorbţie digestivă rapidă, metabolizare hepatică (principalul metabolit fiind activ farmacodinamic). Eliminare prin urină. (puţin prin fecale).

Fdin.: Inhibitor selectiv de ciclooxigenază-2 (COX-2), având acţiune antiinflamatoare, analgezică, antipiretică. Există şi alte acţiuni în plus faţă de inhibarea COX (care pot contribui la efectele antiinflamatoare): inhibă activarea neutrofilelor şi manifestă proprietăţi antioxidante (inactivează radicalii liberi).

Ftox.: rareori arsuri epigastrice, erupţii cutanate, cefalee, greaţă, vomă.

Fter.: Inflamaţii articulare şi extraarticulare (ale ţesturilor moi). Dureri şi febră în inflamaţii acute ale căilor respiratorii superioare, cavităţii bucale, aparatului excretor. Dismenoree.

CI: Ulcer gastrointestinal, insuficienţă hepatică sau renală; sarcină, alăptare.

Fgraf.: Oral, adulţi şi copii (peste 12 ani), 100-200 mg de 2 ori/zi. Doza maximă 400 mg.

1.3.2.2. Blocante COX-2 specifice

CELECOXIB

Precauţii (speciale) pentru prescrierea şi utilizarea de AINS blocante COX-2 specifice vor fi luate în cazul pacienţilor cu afecţiuni cardio-vasculare în antecedente.

Rofecoxib (Vioxx) a fost retras din farmacoterapie de către compania producătoare (septembrie 2004) datorită riscului ridicat de reacţii adverse cardiovasculare.

Este un derivat diarilsubstituit

Fcin.: Bine absorbit digestiv (viteza de absorbţie moderată), cu concentraţia plasmatică maximă după 2-4 ore. Alimentele bogate în lipide întârzie absorbţia cu 1 oră. Starea de echilibru a concentraţiei plasmatice se realizează după 5 zile. Biotransformare în proporţie de 99 %; 1 % din populaţie sunt inactivatori lenţi şi realizează concentraţii înalte; femeile peste 65 ani realizează concentraţii plasmatice duble; în insuficienţa hepatică concentraţiile plasmatice sunt crescute cu 50 %.

Fdin.: Inhibitor specific al ciclooxigenazei 2 (COX-2).

Ftox.: Edeme ale membrelor inferioare, hipertensiune arterială, pirozis, dispepsie, disconfort epigastric, greaţă diaree, ulceraţii bucale, ulcere sau sângerări gastrointestinale superioare (mai reduse decât la AINS clasice).

Fter.: Boală artrozică (tratament acut sau cronic) poliartrită reumatoidă, analgezic în dureri de intensitate moderat-severă. Dismenoreea primară (tratament simptomatic).

Fgraf.: Oral artroză (ostoartrită): 200 mg/zi, în 1-2 prize. La nevoie 200 mg de 2 ori/zi, poliartrită reumatoidă: 200-400 mg/zi, în 1-2 prize. Doza maximă 400 mg/zi. Vârstnici: 200 mg/zi. În insuficienţa hepatică: doze pe jumătate. Nu se recomandă administrarea la copii.

PARECOXIB

Fcin.: După administrare pe cale injectabilă este rapid hidrolizat enzimatic la nivelul ficatului formându-se valdecoxib (metabolit activ farmacodinamic). După administrarea dozei de 20 mg parecoxib (i.v. sau i.m.) concentraţia serică maximă de valdecoxib se atinge la 30-60 min. După două administrări zilnice concentraţii de echilibru (platou) se ating după 4 zile. Se excretă urinar (70% ca metaboliţi inactivi ai valdecoxib).

Fdin.: Prodrug al valdecoxib (inhibitor specific de COX-2).

Ftox.: Edeme periferice, hiper sau hipotensiune arterială, dureri lombare, dispepsie, flatulenţă, agitaţie, insomnie, anemie, faringită, insuficienţă respiratorie, prurit, oligurie.

Fter.: Durerea post operatorie (tratament pe termen scurt).

CI.: Bronhospasm (în antecedente), rinită, polipoză nazală, edem angioneurotic (edem Quincke), urticarie (după acid acetilsalicilic sau alte AINS). Insuficienţă hepatică (severă), insuficienţă cardiacă congestivă, ulcer gastro-duodenal, sarcină.

Fgraf.: 40 mg i.v. în bolus sau i.m. profund, apoi 20 - 40 mg la 6 – 12 ore (cl mult 80 mg/zi). Aceleaşi doze la pacienţii vârstnici (până la 65 ani), în insuficienţa hepatică (uşoară) şi în insuficienţa renală (uşoară-moderată). La vârstnici (cu greutatea sub 50 kg) şi în insuficienţa hepatică (moderată) se administrează jumătate din doză.

1.4. ANTIREUMATICE SPECIFICE

1.4.1. Compuşi de aur

AUROTIOMALATUL DE SODIU

Conţine aur 50%

Fcin.: Injectat i.m. aurotiomalatul de sodiu realizează concentraţia plasmatică maximă după 4-6 ore; se leagă de proteinele plasmatice (albumine) în proporţie de peste 90%. În organism aurul se acumulează în sistemul mononuclear fagocitar (sistemul reticuloendotelial), ficat, rinichi, splină, măduvă hematopoietică şi în articulaţiile afectate. Se elimină foarte lent în special renal (după un tratament de durată eliminarea se poate face în aproximativ 1 an).

Fdin.: Eficacitatea terapeutică în poliartrită reumatoidă (la circa 70% din bolnavi) apare după 10-20 săptămâni de tratament.

Mecanism de acţiune: Aurul inhibă capacitatea funcţională a fagocitelor mononucleare implicate în iniţierea inflamaţiei cronice a sinovialei (sinovita cronică) mediată imunologic.

Ftox.: Reacţiile adverse sunt frecvente (circa 30%): erupţii cutanate şi prurit, tulburări gastrointestinale, stomatită. Injecţiile pot fi dureroase şi uneori sunt urmate (după câteva minute) de reacţii vasomotorii. Efecte adverse importante care necesită întreruperea tratamentului: prurit, erupţii cutanate, stomatită, eritrodermie, proteinurie, eozinofilie, neutropenie, trombocitopenie, aplazie medulară, modificări hepatice, pulmonare, digestive, oculare.

Fter: poliartrită reumatoidă rezistentă la tratamentul cu AINS (mai ales formele active, progresive); poliartrită reumatoidă juvenilă, pemfigus, dermatite buloase.

CI: Reacţii adverse sau accidente la administrări anterioare, nefropatii, insuficienţă hepatică, renală, cardiacă, alterări hematologice, stomatită, lupus eritematos sistemic, dermatoze evolutive, sarcină, alăptare. Precauţii: control periodic (hematologic, hepatic, renal).

Fgraf.: Se administrează 10 sau 20 mg o dată/săptămână i.m. profund (urmărind tolerabilitatea). Se creşte la 50 mg/săptămână (până apar remisiunile sau până la doza totală de 1 g). De obicei ameliorările apar după doza totală de 500 mg . Intervalul dintre injecţii va fi crescut progresiv la 2 sau 4 săptămâni, tratamentul durând aproximativ 3 luni.

La copii (25-50 kg) se începe cu 5 mg/ săptămână, mărindu-se apoi la 10 mg/săptămână, eventual 20 mg doză maximă.

La copii cu greutate peste 50 kg se începe cu 5 mg/săptămână, se creşte la 10 mg/săptămână, apoi 20 mg/săptămână, eventual până la 50 mg/săptămână (doză maximă).

AURANOFIN

Conţine aur 29%.

Fcin.: Biodisponibilitatea aurului după administrarea orală este de 15-35% , concentraţia plasmatică maximă se realizează în 1,5-2,5 ore, se fixează în proporţie mare de proteinele plasmatice şi de eritrocite, timpul de înjumătăţire biologică (plasmatic) este de 17 zile, eliminarea se face lent (dar ceva mai rapid decât după preparatele injectabile).

Fdin: Eficacitatea în poliartrită reumatoidă este similară (sau ceva mai slabă) decât aceea după preparatele injectabile, proporţia bolnavilor care beneficiază de tratament fiind 60-70%. Răspunsul terapeutic este lent, iar evoluţia modificărilor radiologice este influenţată mai puţin.

Ftox.: Aurannofinul este, comparativ, bine suportat. Frecvenţa efectelor adverse este de circa 15% obligând la oprirea medicaţiei la mai puţin de 10% din bolnavi. Reacţiile adverse sunt cele asemănătoare preparatelor de aur, producând frecvent diaree şi dureri abdominale.

Fgraf.: Oral, doza obişnuită 6 mg/zi (în 1-2 prize, la mese).

1.4.2. Antimalarice de sinteză

CLOROCHINA

Fcin.: Administrată oral, clorochina are o biodisponibilitate de circa 90%, realizând concentraţia plasmatică maximă la 6 ore. Se distribuie larg în organism, cantităţi considerabile se depun în ţesuturi. Se elimină prin urină. Timpul de înjumătăţire biologică (plasmatic) este de aproximativ 41 ore.

Fdin.: *Mecanism de acţiune*: (încă neclar) ar implica alterarea funcţiei fagocitare a fagocitelor mononucleare sau inhibarea răspunsului limfocitelor prin inhibarea eliberării interleukinei-1 (IL-1) de către monocite (IL-1 prezentând un spectru larg de activităţi de stimulare a răspunsului inflamator şi imun).

Ftox.: Clorochina provoacă ocazional: tulburări digestive, prurit erupţii cutanate, pigmentarea cărămizie a unghiilor şi mucoaselor, decolorarea părului.

Administrarea prelungită, cum este necesară în poliartrita reumatoidă, determină un risc sporit de reacţii adverse. Retinopatia, efectul advers cel mai sever, poate fi ireversibilă şi poate progresa şi după întreruperea administrării, de aceea este necesar controlul oftalmologic periodic.

Fter.: Indicată în poliartrita reumatoidă, cazuri uşoare de lupus eritematos sistemic şi alte forme de boli de colagen.

CI: Psoriazis, porfirie, sugari, gravide, retinopatii.

Fgraf.: Oral, doza obişnuită 300 mg (clorochină bază) zilnic. Uneori, la începutul tratamentului sunt necesare doze mai mari, până la 600 mg/zi.

HIDROXICLOROCHINA

Fdin.: Este considerată ceva mai eficace în poliartrita reumatoidă decât clorochina.

Ftox.: E mai bine suportată, provocând relativ rar: tinitus, vertije, tulburări digestive, reacţii cutaneomucoase, cefalee, depozite corneene (care se resorb la oprirea medicaţiei). Sunt posibile reacţii adverse hematologice, afectând diferite elemente figurate. Retinopatia este foarte rară. Au fost semnalate tulburări psihice (câteva cazuri). În cursul tratamentului este necesar examenul oftalmologic şi hematologic (la 3-6 luni). Deficitul de glucozo-6-fosfat dehidrogenază impune prudenţă.

Fter.: Efectele terapeutice în poliartrita reumatoidă apar dup 3-6 luni de tratament.

CI: Retinopatii, sarcină.

Fgraf.: Oral, sub formă de sulfat 400-600 mg/zi (la începutul tratamentului) apoi 200-400 mg/zi (ca doză de întreţinere).

1.4.3. Derivaţi tiolici

PENICILAMINA

Este D-beta beta-dimetilcisteina (un produs de degradare a penicilinei).

Fcin.: Se absoarbe rapid din tractul gastrointestinal (50-70%), se leagă de albuminele plasmatice în proporţie de 80%, se distribuie în toate ţesuturile, (în special la nivelul colagenului şi a fibrelor elastice), se elimină mai ales prin fecale şi urină. Timpul de înjumătăţire biologică este circa 54 ore.

Fdin.: la bolnavii cu poliartrită reumatoidă provoacă ameliorarea stării clinice şi a probelor de laborator, efectul fiind maxim după 4-6 luni de tratament (eficacitatea se manifestă la 75-80% dintre bolnavi fiind asemănătoare cu cea a compuşilor de aur).

Mecanism de acţiune: (încă neclar) ar fi legat de inhibarea directă a funcţiei limfocitelor T, fără a produce nici o alterare a funcţiei fagocitare a mononuclearelor.

Ftox.: Provoacă frecvent efecte adverse (majoritatea de natură imunologică): erupţii cutanate, prurit, rar pemfigus, stomatite, greaţă, vomă, diaree, proteinurie, trombocitopenie, agranulocitoză, miastenie, polimiozite, mastopatie, sindrom lupoid, febră, bronşiolită obliterantă, întârzierea cicatrizării plăgilor, teratogenitate, nefropatie.

Fter.: Este indicată în forme severe, evolutive, vechi, de poliartrită reumatoidă, la care tratamentul cu alte medicamente (compuşi de aur) este ineficace sau contraindicat.

CI: Nefropatii, hemopatii, lupusul eritematos sistemic, misatenia gravis, dermatoze severe, alergia la peniciline, sarcină, alăptare, asociere cu substanţele medulotoxice.

Fgraf.: Oral, 150-300 mg/zi (prima lună), 300-600 mg/zi (luna a 2-a), apoi câte 600 mg/zi (în 2 prize dimineaţa şi seara); se poate creşte, la nevoie, fără a depăşi 900 mg/zi.

1.4.4. Imunodepresive

METOTREXAT

Fdin.: Metotrexatul este un antifolic cu proprietăţi citotoxice şi imunodepresive. Administrat în doze mici timp îndelungat realizează beneficii terapeutice la bolnavi cu poliartrită reumatoidă, asemănătoare cu cele produse de compuşii de aur.

Mecanism de acţiune: Probabil eficacitatea este datorită interferării capacităţii organismului de a răspunde la agresiunea imunologică prin afectarea celulelor imunocompetente (dar şi a altor tipuri de leucocite şi celule conjunctive)

Ftox.: Riscurile cunoscute pentru această categorie de medicamente sunt întrucâtva reduse la dozele relativ mici utilizate terapeutic.

Fter.: Poliartrita reumatoidă (forme corticodependente, cazuri care nu răspund la alte tratamente sau nu le suportă). Debutul răspunsului terapeutic se produce, obişnuit, după 3-6 săptămâni de tratament şi creşte în următoarele 3-4 luni, eficacitatea menţinându-se cel puţin 2 ani sub tratament. La întreruperea administrării artrita se agravează după 3-6 săptămâni.

CI.: Contraindicaţiile şi precauţiile sunt cele uzuale pentru medicaţia citotoxică anticanceroasă.

Fgraf.: În poliartrita reumatoidă tratamentul se începe cu 7,5 mg, oral odată/săptămână (într-o singură priză sau în 3 prize a 2,5 mg la interval de 12 ore). Se ajustează apoi, treptat, doza până la răspunsul optim (dar fără a depăşi doza de 20 mg/săptămână). La realizarea beneficiului scontat, doza se reduce la cea mai mică eficace.

CICLOSPORINA

Fcin.: Absorbţia incompletă după administrare orală (biodisponibilitate 30 %), concentraţia plasmatică maximă se atinge în 1,5-2 ore, este larg metabolizată în ficat, excretată prin bilă în fecale (şi mai puţin în urină)

Fdin.: Acţiunile sale principale în poliartrită reumatoidă par a fi mediate prin influenţarea funcţiilor limfocitelor T. Ciclosporina inhibă transcripţia genică a unor citokine, interleukina-2 (IL-2), interleukina-3 (IL-3), interferonul γ (IFN-γ) şi alţi factori produşi celulele T stimulate prin antigen.

Ftox.: Reacţiile adverse include: nefrotoxicitate, hiperglicemie, hiperlipidemie, osteoporoză, disfuncţie hepatică, hipertensiune arterială, parestezii, hipertrofie gingivală, hiperuricemie, edeme, sindroame limfoproliferative, hirsutism.

Fter.: In poliartrita reumatoidă ciclosporina este utilizată în cazuri de boală severă care nu au răspuns la tratamentul cu metotrexat.

Fgraf.: Oral, de obicei în doze de 3-5 mg/kg/zi.

ETANERCEPT

Ftox.: Infecţii, cefalee, ameţeli, tuse, astenie, dureri abdominale, erupţii cutanate.

Fter.: Poliartrita reumatoidă activă, la bolnavi care nu au beneficiat de alte tratamente. Forma activă de poliartrită reumatoidă juvenilă cronică (la copii, adolescenţi 4-17 ani), care nu au raspuns la tratamentul cu metotrexat.

CI.: Infecţii active, infecţii cronice sau localizate

Fgraf.: Adulţi: inj. s.c. 25 mg de 2 ori pe săpt.; copii, adolescenţi (4-16 ani) inj. s.c. 0,4 mg/kg de 2 ori pe săpt. (maximum 25 mg).

INFLIXIMAB

Anticorp monoclonal uman-murin (IgG1) (produs dintr-o linie celulară recombinată).

Fcin.: După injectarea i.v. T1/2 este de 9,5 zile (fiind detectat în în ser timp de 8 săptămâni). Distribuţie preponderentă în compartimentul intravascular. Nu au fost precizate căile de eliminare.

Fdin.: Se leagă de TNF alfa (formele solubile şi cele transmembranare) şi inhibă activitatea biologică a acestuia.

Ftox.: Infecţii virale, microbiene, micotice, boli de colagen, anemie, leucopenie, neutropenie, depresie, confuzie, agitaţie, amnezie, apatie, nervozitate, somnolenţă, cefalee, ameţeli.

Fter.: Artrita reumatoidă formă activă (când tratamentul administrat, inclusiv metotrexat, nu este eficient); se asociază cu metotrexat. Spondilita anchilopoietică cu simptome severe (care nu au raspuns la terapia convenţională).

CI.: Infecţii.

Fgraf.: Adulţi: administrare i.v. Tratament sub supravegherea unui medic cu experienţă în terapia poliartritei reumatoide, a spondilitei anchilopoietice. Perfuzie i.v. în doză de 5 mg/kg (timp de 2 ore) iniţial, la 2 şi la 6 săptămâni. Dacă semnele bolii reapar, administrarea se poate repeta după 14 săptămâni (cu riscul unei reacţii de hipersensibilitate de tip întârziat).

1.4.5. Sulfasalazina

Cuprinde în moleculă sulfapiridină şi acid 5-aminosalicilic (legate diazo).

Fcin.: Absorbţie digestivă redusă. În colon, sub influenţa enzimelor bacteriene se desface în acid 5-aminosalicilic (mesalazina) şi sulfapiridină.

Fdin.: La bolnavi cu poliartrită reumatoidă provoacă ameliorare clinică şi hematologică după 1-3 luni de tratament, eficacitatea fiind comparabilă cu cea a compuşilor de aur şi a penicilaminei. Unele date sugerează că ar fi mai eficace decât hidroxiclorochina în prevenirea eroziunii osoase.

Mecanism de acţiune: Efectul antireumatic ar fi atribuit sulfapiridinei care se absoarbe din intestin, mecanismul de acţiune fiind puţin cunoscut.

Ftox.: Sulfasalazina este mai bine suportată decât alte medicamente cu acţiune antireumatică specifică în poliartrita reumatoidă. Relativ frecvent produce.: greaţă, diminuarea apetitului, cefalee, erupţii cutanate, febră, hiposalivaţie, insomnie, hipersensibilizare. Sunt posibile reacţii adverse sanguine şi hepatice (periodic se controlează formula sanguină şi probele hepatice). Alte efecte adverse (rare): tulburări neurologice sau psihice, reacţii alergice severe.

Fter.: Poliartrita reumatoidă, poliartrita reumatoidă juvenilă, spondilită anchilopoietică.

Fgraf.: Oral, tratamentul se începe cu 0,5 g o dată/zi (1 comprimat , de preferinţă enterosolubil), se creşte în fiecare săptămână cu câte 0,5 g (până la o doză de 2 g, maximum 3 g/zi, fracţionat în câteva prize).

2. MEDICAŢIA ANTIALERGICĂ. ANTIHISTAMINICELE H_1

2.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

2.1.1. Alergia

Alergia reprezintă o reactivitate modificată a unui organism, pornind de la cuvântul (grecesc „allos" care înseamnă deviere de la starea originală, normală). Alergia constă în diverse simptome provocate printr-un mecanism imunologic ca urmare a expunerii la un alergen bine determinat, având la bază reacţia antigen-anticorp. Reacţia alergică cuprinde deci un ansamblu de fenomene datorate introducerii (sensibilizării) şi apoi reintroducerii antigenului.

Alergeni au fost denumiţi antigenii care provoacă simptome alergice şi care în contact cu un organism stimulează producţia de anticorpi dar şi de celule sensibilizate, conferindu-le calitatea de a fi **imunogeni**.

Anticorpii sunt substanţe care apar în organism ca urmare a sensibilizării cu un antigen şi cu care reacţionează electiv.

Antigenele propriu-zise, complete au structură proteică, lipido-proteică, polizaharidică. Haptenele sau antigene incomplete nu sunt imunogene prin ele însele, dar pot deveni prin combinarea cu unele proteine. Haptenele pot reacţiona cu anticorpi sau limfocite sensibilizate. O serie de substanţe chimice cu greutate moleculară mică pot deveni alergeni după expunere la concentraţii mari, pătrunzând prin membranele mucoase şi după legarea de serum-albumină, care constituie purtătorul de haptenă.

Putem aminti ca haptene alergeni unele medicamente ca: acidul acetilsalicilic, procaina, penicilina, sulfamide sau substanţe chimice ca: formaldehida, răşini, tiramină, nichel, cobalt, etilendiamină. Haptenele-alergeni sunt incriminaţi în etiopatogenia dermitei de contact, astmu-lui bronşic de natură profesională.

Alergenii (antigenii) sunt formaţi dintr-o parte (sau mai multe) denumită **„determinant antigenic"** = epitop, situat la exteriorul moleculei de antigen pentru a fi recunoscut de receptorii celulari, cu rol de a se lega de anticorpi. Are structură complementară cu paratopul – locul de fixare pe molecula de imunoglobulină.

Structural, determinanţii antigenici pot fi identici, asemănători sau deosebiţi. Sunt posibile interacţiuni între determinanţii antigenici identici ai unor antigene diferite şi paratopul unic, ceea ce ar explica reacţiile de alergie încrucişată. De exemplu nucleul beta-lactam reprezintă determinantul antigenic comun pentru penicilinele naturale, semisintetice şi cefalosporine. Haptenele sunt determinanţi antigenici luate izolat, ştiut fiind astăzi că pentru a induce un răspuns imun este nevoie de cel puţin două haptene legate la un purtător.

A doua parte a alergenilor (antigeni), care este mai mare se numeşte **„purtător"**.

În general se consideră că orice macromoleculă organică poate fi antigenică, deci poate produce sensibilizare.

2.1.2. Procesul de sensibilizare

Termenul de alergie se aplică la reacţiile obţinute odată cu reintroducerea unui alergen la un individ sensibilizat dinainte la acesta.

Dacă un subiect normal se expune la contacte repetate cu un antigen, într-o anumită doză sensibilizantă, poate forma anticorpi, devenind astfel alergic, sensibilizat, având o stare de hipersensibilitate care duce la un răspuns imunitar exagerat.

O serie de factori influenţează procesul de sensibilizare şi anume:

- reactivitatea individuală – apare la persoane predispuse;
- calea de contact alergen-organism, mai susceptibilă fiind pielea, apoi mucoasele aparatului respirator, digestiv, calea injectabilă;
- frecvenţa şi intensitatea contactului alergen-organism

Sensibilizarea poate fi **activă**, atunci când apare ca răspuns la o stimulare antigenică, aşa cum se întâmplă în alergie sau injectarea de vaccinuri, şi **pasivă** care se obţine prin injectarea de ser conţinând anticorpi.

2.1.2.1. Elaborarea anticorpilor

Anticorpii sau imunoglobulinele sunt glicoproteine prezente în fracţia gama-globulinică a serului.

Răspunsul imun specific, declanşat de pătrunderea în organism a unei macromolecule sau a unei celule străine se caracterizează prin apariţia de proteine specifice – **anticorpi** ce reprezintă produsul de secreţie a limfocitelor B şi a limfocitelor T-helper (ajutătoare).

Ceea ce este străin (non-self) faţă de planul propriu de organizare biologică a individului (self) poate declanşa în urma contactului cu sistemul imun, un răspuns imun.

Majoritatea antigenelor vor determina proliferarea, diferenţierea şi maturarea limfocitelor B şi deci sinteza şi secreţia de anticorpi numai ca urmare a unei stimulări concomitente a limfocitelor T.

Elementele figurate sanguine care intervin în fenomenele imunoalergice sunt leucocitele şi trombocitele, ele fiind denumite şi celule imunocompetente sau celule imune. Leucocite ca granulocitul (neutrofil, eozinofil şi bazofil), limfocitul monocitul şi trombocitul sunt celule circulante în sânge, în timp ce mastocitul şi macrofagul sunt celule tisulare fixe. Intervin ca celule fagocitare (granulocitul neutrofil, eozinofil, monocitul, macrofagul) şi ca celule secretorii (limfocitul, granulocitul bazofil, mastocitul şi trombocitul) sintetizând şi eliberând substanţe cu rol activator şi modulator al procesului imunoalergic celular şi umoral.

În lipsa unei stimulări antigenice, imnoglobulinele prezente în plasmă şi ţesuturi constituie aşa-numitul „fond imunologic de anticorpi naturali"

Sistemul imun uman este capabil de a produce un număr imens de molecule de anticorpi diferite, fiecare cu propria sa specificitate antigenică.

Se disting după compoziţia chimică cinci clase de imnoglobuline (Ig): IgG, IgA, IgM, IgD, IgE. IgG reprezintă 80% din totalul Ig şi creşterea nivelului lor semnalează o infecţie cronică, veche (răspuns imun secundar).

IgM intervine ca prim anticorp la pătrunderea antigenului în organism (răspuns imunoalergic primar), creşterea nivelului său indică o infecţie recentă.

IgE creşte la bolnavii cu reacţie alergică de tip I, fiind anticorpul responsabil de reacţiile de hipersensibilitate imediată, fiind secretată în ţesutul limfatic de la nivelul suprafeţelor care vin în contact cu mediul exterior (epiteliul respirator şi digestiv).

Contactul IgE cu un antigen specific provoacă degranularea leucocitelor polimorfonucleare bazofile şi mastocitelor care elimină un numar mare de mediatori ca histamina, serotonina, PAF, leucotriene, prostaglandine (PGD_2). Mediatorii preformaţi şi neoformaţi au bogată activitate biologică datorită proprietăţilor lor proinflamatorii: vasoactive, spasmogene pentru musculatura netedă, secretorii (mucus, secreţie gastrică).

2.1.2.2. Reacţia antigen-anticorp

Reacţia antigen-anticorp are loc în situaţia când un organism sensibilizat (purtător de anticorpi) vine din nou în contact cu antigenul, într-o cantitate suficientă pentru a o declanşa. Această reacţie determină eliberarea de anticorpi, heparină, acetilcolină, proteaze, hidrolaze.

Se poate spune că rolul antigenilor nu este numai de a produce anticorpi specifici dar şi cel de a activa sistemul inflamator al gazdei sau de a interveni în activarea complementului.

În marea lor majoritate alergenii sunt factori exteriori organismului, elemente din mediul extern şi sunt grupaţi după calea de pătrundere astfel:

- Pneumoalergeni (polen, fungi atmosferici, praf de casă, de origine animală, păsări, etc.);
- Alergeni alimentari şi digestivi (albuşul de ou, lapte de vacă, căpşuni, fragi, etc.);
- Alergeni de insecte (veninuri de insecte);
- Alergeni medicamentoşi (antibiotice beta-lactamice, insulină, protamină, substanţe radiologice de contrast, etc.);
- Alergeni chimici (profesionali sau nu).

2.1.2.3. Tipuri de reacţii alergice

Se descriu 4 tipuri de reacţii alergice, care au la bază o stare de hipersensibilizare: tip I, tip II, tip III, şi tip IV. Cele 4 tipuri de sensibilizare pot fi foarte diferite unul de altul, alte ori mai multe tipuri pot fi intricate în acelaşi sindrom sau proces.

- **Tipul I,** denumit şi hipersensibilizare imediată este iniţiat de alergeni (sau antigen) fiind dependent de IgE. Cuplarea alergenilor cu IgE care acoperă suprafaţa unor celule ca: mastocite, bazofile, antrenează pornirea mecanismului celular şi eliberarea mediatorilor anafilaxiei, preformaţi ca: histamina, factorul chemotactic al eozinofilului, alţii sunt neoformaţi ca: leucotrienele LTB_4, LTC_4, LTD_4, LTE_4, factorul de agregare plachetară, prostaglandina PGD_2.

Eliberarea mediatorilor vasoactivi este responsabilă de apariţia fazei imediate a reacţiei de tip I, în timp ce afluxul de celule, de eozinofile, neutrofile, limfocite sub influenţa factorilor chemotactici este responsabil pentru faza tardivă celulară a reacţiei de tip I.

Printre bolile recunoscute ca aparţinând tipului I citâm: şocul anafilactic, urticaria, rinita şi conjunctivita alergică, astmul bronşic alergic, edemul Quincke, dermita atopică, pruritul.

- **Tipul II** – reacţia citotoxică sau citolitică. Haptena se combină cu o proteină constitutivă a celulei.

Anticorpii liberi, circulanţi de tip IgG şi IgM sunt specifici pentru anumite structuri din celula agresionată şi care se comportă ca antigene (A_1) dând reacţii de tip antigen-anticorp. Agresivitatea anticorpilor pentru antigen depinde de potenţa lui de a fixa complementul seric (reacţie A-a-C) şi de a-l activa cu formare de anafilatoxine cu rol distructiv pe celulele pe care s-a fixat (hematii, trombocite, leucocite, celule din diverse ţesuturi).

Cauzele prin care agresorii induc în organism, în populaţiile de celule formatoare de imunoglobuline sinteza de anticorpi citotoxici sunt încă necunoscute.

Tipul II de reacţie citotoxică se întâlneşte în clinică în anemiile hemolitice (formarea autoimună sau după medicamente, agenţi infecţioşi care pătrund în organism), în leucopenii, purpura trombocitopenică.

Diverşi anticorpi - antistructuri celulare au o pondere neclară în patogenia miasteniei gravis cu anticorpi antiplacă terminală, în anemia pernicioasă cu prezenţa de anticorpi anticelulă parietală gastrică, etc.

Tipul II se asociază cu tipul III în nefrite, boala serului, astmul bronşic, unele alergii medicamentoase.

Tipul II se asociază cu tipul IV în fenomenul rejecţiei de grefă, tiroidită, orhita acută.

- **Tipul III.** Leziunile tisulare se dezvoltă datorită depunerii complexelor antigen-anticorp circulante capabile să acţioneze complementul în peretele vaselor şi ţesuturile perivasculare. Participă IgG şi IgM – anticorpi solubili şi uşor exces de antigene, realizând complexele antigen-anticorp, aşa cum se întâmplă în boala serului, unde complexele imune se depun în rinichi, inimă, vase sanguine, articulaţii, splină, unde poate apare distrugere vasculară şi necroză.

Intervenţia complementului, mastocitelor, bazofilelor şi a plachetelor prin secreţia de amine vasoactive explică faptul că administrarea de antihistaminice şi metisergid ca tratament preventiv şi curativ reduce depunerea de complexe imune.

Sindromul de „tip boala serului" postmedicamentos se întâlneşte după: penicilină, PAS, streptomicină.

Medicamentul se combină printr-o legătură stabilă covalentă cu o proteină, înainte de a deveni antigenic. Sindromul clinic este evidenţiat după 1-3 săptămâni de la începutul tratamentului şi poate dura chiar după întreruperea lui încă 2 săptămâni, manifestat prin urticarie, febră, astm, edem articular, etc.

Tipul III de reacţii alergice se întâlneşte deci în alergia medicamentoasă, alveolite, astm.

➢ **Tipul IV** – Denumită şi reacţie de hipersensibilizare mediată celular sau întârziată deoarece apare tardiv după acţiunea agresorului (A) şi pentru că induce un flux mare celular de limfocite sensibilizate ce eliberează limfokine. Limfokinele sunt substanţe solubile ce au proprietatea de a atrage alte celule inflamatorii în zona de agresiune: macrofage, neutrofile, eosinofile. Infiltraţia celulară dă aspectul de inflamaţie a zonei. Acestui tip de reacţie întârziată, ca forme clinice, îi aparţin tuberculoza, fenomenul de rejecţie de grefă, dermatitele de contact.

În tratamenul tipului IV imunologic se administrează citostatice pentru reducerea numărului de limfocite (Ciclosporina A, Ciclofosfamida) şi corticoizi pentru rolul lor de reducere a activităţii macrofagelor şi antiinflamator.

2.2. TRATAMENTUL TULBURĂRILOR ALERGICE

Terapia antialergică are la bază câteva principii generale:

a. *eliminarea alergenului* pe cât posibil;
b. *măsuri de igienă* ca: păstrarea curăţeniei pentru diminuarea acarienilor, a părului de animale de casă, etc.
c. *tratamentul antialergic specific* sau imunoterapia specifică cu alergen, cunoscută iniţial ca desensibilizare specifică (hiposensibilizare);
d. *tratamentul nespecific în bolile alergice* vizează combaterea modificărilor fiziopatologice prin mijloace care acţionează patogenic sau simptomatic, reducând astfel sau prevenind manifestările clinice.

2.2.1. Tratamentul specific

Imunoterapia specifică (ITS) presupune identificarea alergenului şi constă în administrarea la bolnavul alergic în doze crescute a unui extract alergenic în scopul obişnuirii (tolerării) de către organism a alergenului cauzator de boală. Desensibilizarea specifică se face prin injectarea subcutanată a alergenului cu creşterea lent progresivă a dozelor până la obţinerea unei doze de întreţinere. Se mai pot administra oral şi sublingual, având la bază stimularea antigenică a limfocitelor din sistemul imun local.

Ca mecanism de acţiune s-a postulat ideea inducerii de către extractele alergenice a apariţiei unor „anticorpi blocanţi", evidenţiaţi a fi anticorpii de izotip IgG_4, capabili să blocheze alergenul înainte ca acesta sa se unească cu anticorpii fixaţi în ţesuturi.

Problema centrală a utilizării ITS o constituie încă raportul dintre eficacitatea şi securitatea metodei, putând să apară accidente anafilactice severe chiar letale, datorită necesarului de doze de întreţinere foarte crescute pentru a fi eficiente.

Se impune o standardizare a extractelor alergenice, preocupare intrată în ultimile două decenii sub controlul unor comitete internaţionale de experţi.

Datorită duratei lungi de tratament – minimum 2-3 ani - se pune problema conservării extractelor alergenice astfel:

- extractele apoase se conservă 2-3 ani de la producere şi 12 luni după prepararea diferitelor diluţii;
- extractele depot – 5 ani în stare liofilizată şi 3-18 luni după obţinerea unor diluţii intermediare;
- se păstrează la frigider la 4-8°C, evitându-se îngheţarea soluţiilor.

Iniţierea ITS se face de către medicul specialist alergolog în colaborare cu un serviciu ATI, fiind dotat cu trusă antişoc anafilactic (adrenalină, corticoizi injectabili, antihistaminice injectabile, soluţii perfuzabile, flacoane cu aerosoli de beta-2-adrenergice, aminofilină, garou, etc.)

Manifestările clinice care beneficiază de ITS sunt cele respiratorii (rinita, astmul), oculoconjunctivitele, urticaria, alergia la veninul de insecte. Se foloseşte foarte rar în alergia medicamentoasă.

Tratamentul homeopatic poate reprezenta o alternativă la tratamentul obişnuit alergologic sau o completare la acesta. Homeopatia oferă avantajul reducerii folosirii medicamentelor cu risc (corticoterapie) cu o terapie mai „blândă".

Homeopatia asigură o strictă individalizare a terapeuticii – obiectiv al homeopatiei prin administrarea unor diluţii foarte mari, deci cantităţi infinitezimale de substanţă.

Influenţarea factorilor cauzali se face prin utilizarea unor diluţii homeopatice a alergenilor responsabili sau bănuiţi de producerea sensibilizării pacientului.

2.2.2. Tratamentul nespecific

Terapia nespecifică a bolilor alergice sau cu componentă alergică cuprinde o serie de grupe de medicamente care influenţează eliberarea şi fixarea mediatorilor dintre care amintim:

a) antihistaminice
b) antiserotoninice
c) adrenalina (antagonist fiziologic al histaminei)
d) corticosteroizi
e) inhibitorii degranulării mastocitare
f) imunodepresive
g) psihotrope.

Utilizarea acestor clase de medicamente reprezintă o alternativă extrem de viabilă, avantajoasă prin efectele favorabile şi extrem de constante în terapia antialergică.

2.2.2.1. Antagoniştii fiziologici ai histaminei şi altor autacoizi

Antagoniştii fiziologici ai histaminei şi altor autacoizi se folosesc în tratamentul reacţiilor alergice de tip I. *Adrenalina* este indispensabilă, salvatoare în şocul anafilactic şi pentru combaterea crizelor de astm bronşic. Se administrează s.c. 1 mg (o fiolă de adrenalină 1‰) pentru adult şi ¼ mg pentru copil.

2.2.2.2. Glucocorticoizi

Introducerea corticosteroizilor în practica medicală a reprezentat o revoluţie în tratamentul bolilor alergice.

Au dat rezultate favorabile în toate formele de astm în afară de astmul de efort. Se folosesc în tratamentul nespecific corticoizi de sinteză (prednison, metilprednisolon, triamcinolon, dexametazona, betametazona, parametazona) administraţi pe cale generală (orală, injectabilă) şi cei cu acţiune prelungită – retard (metilprednisolon acetat, triamcinolon acetonid).

Tratamentul cu corticosteroizi are următoarele efecte:

- antiinflamator, antilimfokinic;
- antialergic (scad fixarea anticorpilor IgE, inhibă eliberarea de mediatori chimici);
- cresc sensibilitatea receptorilor beta la bronhodilatatoarele beta adrenergice;
- stimulează adenilatciclaza şi producerea de AMPc;
- inhibă acţiunea bronhconstrictoare a prostaglandinelor.

Din nefericire, o administrare prelungită, peste 20-30 zile, induce efecte secundare negative ca:

- reduce rezistenţa la infecţii;
- efecte adverse digestive (hiperaciditate, ulcer)
- osteoporoză;

- hipo- sau hipercorticism;
- accentuează hipertensiunea arterială;
- provoacă tulburări psihice sau le decompensează pe cele existente;
- determină diabetul cortizonic sau decompensează diabetul preexistent;
- produce leziuni oftalmice.
- induce corticodependenţa

Indicaţiile indiscutabile ale corticoterapiei sunt:

- status astmaticus (starea de rău astmatic);
- şocul anafilactic;
- edemul angioneurotic Quincke;
- boala serului;
- dermatite alergice severe;
- reacţii vasculare alergice acute;
- boli cu componentă imunologică (colagenoze, alveolite intrinseci)

În astm se administrează 14-20 zile şi se începe cu 30-60 mg prednison/zi, scăderea dozei se face în 15-30 zile. Doza pe zi se administrează dimineaţa, iar dacă este prezentă dispneea nocturnă se împarte în două. În urgenţele astmatice se administrează hidrocortizon hemisuccinat 250 mg până la o doză totală de 1-2 g/zi şi se menţine tratamentul 6-7 zile.

Introducerea preparatelor cortizonice cu administrare locală (inhalatorie, sub formă de aerosoli dozaţi sau pulberi de aspirat, colir, creme, gel, unguent) a redus la minim efectele secundare.

Preparatele cortizonice inhalate au un efect antiinflamator remarcabil (cresc AMPc la locul de contact, inhibă eliberarea de histamină), scad vâscozitatea secreţiei bronşice, nu determină efecte secundare sistemice ci doar locale.

(vezi Secţiunea XII: Corticosteroizi)

2.2.2.3. Inhibitoarele degranulării mastocitelor

Blocarea eliberării de histamină s-a realizat prin descoperirea efectului frenator asupra degranulării mastocitului (conţinător de histamină şi alţi mediatori) a *cromoglicatului de sodiu*. Cromoglicatul de sodiu stabilizează membrana bazofilului şi mastocitului prin împiedicarea pătrunderii intracelulare a calciului, necesar degranulării şi astfel inhibă eliberarea mediatorilor bronhospastici.

Are un efect preventiv în apariţia manifestărilor clinice din rinitele sezoniere, astmul bronşic, conjunctivitele alergice. Este eficace preventiv şi în astmul de efort, frig, cazuri în care nu participă un mecanism imunologic, la fel ca şi *nedocromilul sodic*. Se foloseşte pentru profilaxia de durată a crizelor, în astmul bronşic alergic.

Ambele produse administrate local (inhalator, conjunctival) inhibă eliberarea sau sinteza mediatorilor celulari care favorizează inflamaţia şi bronhoconstricţia (histamina, prostaglandina $PGF_{2\alpha}$, SRS-A, etc)

Un alt produs antiastmatic şi antianafilactic este *ketotifenul*; are acţiune antihistaminică, blocând receptorii H_1, eliberarea de mediatori celulari; inhibă acumularea de eozinofile determinată de PAF, eliberarea SRS-A, histaminei. Se indică în rinitele sezoniere şi astm.

(vezi secţiunea IV: Antiastmatice)

2.2.2.4. Substanţe imunodepresive

Se folosesc pentru deprimarea procesului imun, inhibând proliferarea limfocitară determinată de stimulul antigenic îndeosebi în bolile autoimune, profilaxia rejetului de grefă. De ex. ciclosporina, ciclofosfamida (vezi secţiunea XV: Chimioterapia anticanceroasă).

2.3. HISTAMINA ŞI ANTIHISTAMINICELE H_1

2.3.1. Histamina

Histamina este considerată unul din cei mai importanţi mediatori ai alergiei şi inflamaţiei, dar funcţionează şi ca un neurotransmiţător.

Este o amină biogenă 2-(4-imidazolil)-etilamina, prezentă într-o varietate de ţesuturi, de aici provenind şi denumirea de histamină, de la cuvântul grecesc histos pentru ţesuturi. E o moleculă hidrofilă, larg distribuită în regnul animal, veninuri, bacterii, plante (urzică).

2.3.1.1. Sinteză, depozitare, metabolizare

Histamina se sintetizează prin decarboxilarea aminoacidului histidină sub influenţa histidindecarboxilazei, enzimă dependentă de piridoxal fosfat. Deoarece histidindecarboxilaza este o enzimă inductibilă, capacitatea de formare a histaminei în locurile nemastocitare este reglată de diferiţi factori. Cea mai mare cantitate de histamină este sub formă legată, biologic inactivă preformată şi depozitată în granulele citoplasmatice ale mastocitelor în ţesuturi şi ale bazofilelor în sânge. La pH~5,5 din granule, histamina este încărcată pozitiv şi legată ionic la grupele acide negative ale altor constituenţi granulari ca: heparina sau condroitin sulfat, proteoglicani, polizaharide sulfatate.

Mastocitele sunt abundente îndeosebi în organele de şoc, implicate în bolile alergice ca: piele, mucoasa tractului respirator superior şi inferior, mucoasa gastro-intestinală. Mastocitele la punctele de presiune şi bifurcaţii ale vaselor de sânge conţin cantităţi mari de histamină. Eliberarea conţinutului granulelor din mastocit poate fi indusă de o varietate de stimuli (Tab. IX.1) prin creşterea Ca^{2+} intracelular. De ex. antigenii cresc permeabilitatea membranei pentru Ca^{2+}.

Aceşti stimuli permit histaminei libere să-şi exercite acţiunile de hormon local sau autacoid asupra ţesuturilor înconjurătoare.

Anumite suşe de bacterii produc uşor histamină prin decarboxilarea histidinei, ceea ce sugerează posibilitatea apariţiei reacţiilor inflamatorii în jurul zonelor infectate. Astfel colonizarea tractului respirator şi gastro-intestinal cu anumite suşe de bacterii pot fi producătoare de amine cu rol inflamator.

TABELUL IX.1.

Secretagogi ai mastocitelor

Factori eliberatori ai histaminei	
Factori imunologici	- Reacţia antigen – anticorp IgE, de tip I - Anafilatoxine: C_{3a}, C_{4a}, C_{5a} – peptide cu greutate moleculară mică clivate din sistemul complementului - Cytokine: IL-1, IL-3, IL-8 - Substanţa P în inflamaţie
Factori chimici cu eliberare directă de histamină pe care o deplasează din complexul cu heparina	- Morfina, endorfine, d-tubocurarina, substanţa 48/80, dextran, substanţe de contrast, polimixina B
Factori fizici	- Vibraţii, căldura, frigul, lumina solară, traumatisme, grataj, arsuri

Schimbările morfologice ce însoţesc degranularea mastocitelor variază cu tipul de mastocit implicat.

De exemplu mastocitele din pielea umană eliberează granulele intacte în mediul extracelular şi astfel unele granule pot fi fagocitate de fibroblaştii din ţesutul conjunctiv. Degranularea mastocitelor mucozale nazale şi pulmonare implică solubilizarea intracelulară a conţinutului granulelor şi fuziunea membranei granulare cu membrana celulară pentru a forma canale prin care conţinutul granular solubilizat este eliminat. Histamina liberă difuzează rapid

în mediul tisular şi apare în sânge, atingând un maximum în 5 minute şi revine la normal în 15-30 minute. Creşterile de histamină urinară sunt mai prelungite decât creşterile plasmatice, astfel anormalităţile pot fi mai uşor detectate prin determinarea histaminei în urină.

Creşteri plasmatice sau tisulare ale histaminei s-au găsit în urticarie, anafilaxie, bronhospasm natural şi provocat, mastocitoză. Histamina urinară creşte în mastocitoză, boli alergice, sindrom Zollinger-Ellison, ocazional în sarcină.

Numai 2-3% din histamină este excretată neschimbată în urină, restul este metabolizată la N-metilhistamină şi o parte este metabolizată în continuare de către monoaminooxidază la acid N-metil-imidazolacetic şi excretat în urină; 30-50% din histamina rămasă este metabolizată la acid imidazol acetic de către diaminooxidază.

2.3.1.2. Funcţiile histaminei endogene. Receptorii histaminici. Proprietăţi fiziologice şi patologice

Histamina este unul dintre mediatorii preformaţi care se eliberează din mastocite ca rezultat al interacţiuni antigenilor cu anticorpii IgE de pe suprafaţa mastocitelor, jucând astfel un rol central în hipersensibilitatea imediată şi răspunsurile alergice. Stimularea receptorilor IgE activează fosfolipaza A_2, producându-se astfel şi alţi mediatori ca: factorul de activare plachetară (PAF), metaboliţi ai acidului arahidonic ca leukotriena D_4 ce contractă muşchii netezi bronşici, dar şi kinine care contribuie la scăderea presiuni sanguine, constricţia bronhiilor, creşterea permeabilităţii capilare, formarea edemelor. Această varietate de mediatori eliberaţi în răspunsul alergic explică ineficacitatea terapiei focalizate pe un singur mediator.

Histamina intervine şi în răspunsul inflamator acut, unde în ţesutul inflamat, lezat, produce vasodilataţie locală şi extravazarea de plasmă ce conţine mediatori ai inflamaţiei acute (complement, proteina C-reactivă), anticorpi şi celule inflamatorii (neutrofile, eozinofile, bazofile, monocite şi limfocite).

Efectele complexe ale histaminei sunt mediate de 3 subtipuri de receptori histaminici: H_1, H_2, H_3.

Fiecare categorie de receptori este stimulată prin agonişti specifici şi inhibată prin antagonişti. (Tab. IX.2.)

TABELUL IX.2.

Receptorii histaminici

Receptori	*Localizare*	*Mecanism de acţiune*	*Acţiuni principale*	*Agonişti*	*Antagonişti*
H_1	Endoteliu vascular, creier, retină, ficat, limfocite, muşchi netezi, mastocite	↑ GMPc ↑ IP_3, DAG	Bronhoconstricţie, vasodilataţie, creşte permeabilitatea capilarelor	(1) 2-metil histamina (2) 2-[2-tiazolil]-etilamina (3) 2-[piridil]-etilamina	Difenhidramina Clorfeniramina Prometazina Terfenadina Astemizol Loratadina Cetirizina etc.
H_2	Mucoasa gastrică, miocard, creier, adipocite, bazofile, musculatura netedă vasculară	↑ AMPc ↑ Ca^{2+} intra-celular	- Stimulează secreţia gastrică - Deprimă inima - vasodilataţie	4-metil-histamina, impramidina, dimaprit	Ranitidină Famotidină Nizatidină etc.
H_3	SNC, tractul gastrointestinal, arborele pulmonar şi sistemul cardiovascular	↓ Ca^{2+} în celulă	Reglarea eliberării unor neurotransmiţători Control neuroendocrin, termoreglare	- (R)-α-metil-histamina - Imetit - Imepip	Tioperamida Clobenpropit Impromidina

↑ = creşte, stimulează; ↓ = scade, inhibă

Toţi receptorii histaminici au fost clonaţi şi aparţin superfamiliei de receptori cuplaţi cu proteina G. Receptorul H_1 uman a fost clonat, proteina conţine 487 aminoacizi dispuşi în 7 secvenţe transmembranare.

Receptorii H_1 şi H_2 sunt localizaţi pe membranele postsinaptice, în timp ce receptorii H_3, sunt predominant presinaptici. Activarea receptorilor H_3 larg distribuiţi SNC scade sinteza histaminei şi modulează eliberarea unor neurotransmiţători ca: noradrenalina, dopamina probabil printr-o scădere a influxului de calciu prin canalele calcice de tip N în terminaţiile nervoase.

Densitatea receptorilor H_3 în periferie e mult mai scăzută comparativ cu SNC. Studii recente au evidenţiat existenţa receptorilor H_3 postsinaptici. Afinitatea histaminei pentru receptorii H_3 este de aproximativ 100 de ori mai mare decât afinitatea pentru receptorii H_1 şi H_2, ceea ce face ca receptori H_3 să fie o ţintă primară în ţesuturile unde cele 3 subtipuri de receptori coexistă.

Histamina poate acţiona ca mesager intracelular, cu rol în stimularea proceselor de creştere şi reparare tisulară.

Activează terminaţiile senzitive pentru prurit când s-a eliberat în epidermă, iar în derm evocă durere.

Majoritatea efectelor importante ale histaminei în bolile alergice sunt mediate prin receptorii H_1: a) stimulează musculatura netedă, contractă bronhiile şi musculatura intestinală; b) creşte permeabilitatea vasculară în celulele endoteliale din venulele postcapilare, ceea ce poate avea drept consecinţă hipotensiunea şi şocul. (Tab. IX.3)

TABELUL IX.3.

Activităţi mediate de receptorii histaminici (după White şi Kalimer – 1996)

Receptor	*Acţiune*
H_1	- Contracţia musculaturii netede - Permeabilitate vasculară crescută - Creşterea GMPc - Prurit - Generarea de prostaglandine - Scăderea timpului de conducere în nodul atrioventricular - Activarea nervilor aferenţi vagali din căile aeriene
H_2	- Secreţia acidă gastrică - Creşterea secreţiei de mucus în căile aeriene - Creşterea AMPc - Contracţie esofagiană - Inhibiţia eliberării de histamină din bazofile
H_3	- Down-reglarea sintezei de histamină - Inhibiţia neurotransmisiei simpatice
$H_1 + H_2$	- Hipotensiune - Înroşire - Migrenă

La **nivelul sistemului cardiovascular,** histamina dilată vasele mici, efect mediat de receptorii H_1 şi H_2, scăzând rezistenţa periferică şi presiunea arterială prin stimularea producerii locale de oxid nitric şi prostaciclină, care relaxează musculatura netedă vasculară.

Permeabilizarea capilarelor favorizează trecerea proteinelor plasmatice şi a lichidelor în spaţiul extracelular, o creştere a fluxului limfei şi proteinelor cu formarea edemelor. Histamina contractă celulele endoteliale şi spaţiile dintre ele permit trecerea celulelor circulante care sunt recrutate de ţesuturi în cadrul răspunsului alergic şi inflamator. Recrutarea leucocitelor circulante implică expresia indusă de histamină a moleculei de adeziune P-selectina pe celulele endoteliale.

Injectată intradermic evidenţiază „tripla reacţie Lewis", asemănătoare papulei urticariene. Creşte forţa de contracţie a muşchiului atrial şi ventricular prin promovarea influxului de Ca^{2+}. Creşte automatismul şi la doze mari evidenţiază aritmii.

Şocul histaminic apare la doze mari de histamină sau când este eliberată masiv în timpul anafilaxiei sistemice, cauzând o progresivă şi profundă scădere a presiunii arteriale, tahicardie, bronhoconstricţie, tulburări gastro-intestinale. În aceste condiţii bronhoconstricţia la cobai, care sunt foarte sensibili duce la moarte.

Aplicaţiile practice ale histaminei actual sunt limitate la diagnosticarea hiperactivităţii bronşice la astmatici.

2.3.2. Antihistaminice H_1 (Antagonişti de receptori H_1)

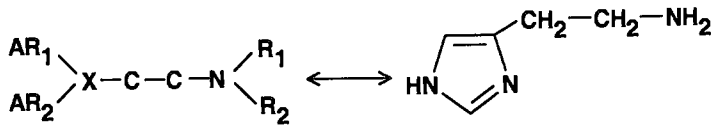
În acest capitol ne referim la proprietăţile farmacologice ale antagoniştilor H_1.

Antagoniştii H_2 se utilizează în cadrul terapiei antiulceroase, iar antagoniştii H_3 nu sunt încă disponibili pentru uz clinic.

Antihistaminicele H_1, primele descoperite, se utilizează în unele alergii de tip I, având capacitatea de a împiedica efectele histaminei.

2.3.2.1. Structura chimică şi clasificarea antihistaminicelor H_1

Antagoniştii H_1 sunt baze azotate ce conţin o catenă laterală alifatică care se aseamănă cu histamina printr-o structură centrală comună de etilamină substituită, esenţială pentru antagonismul H_1 (Fig. IX.7.).



Formula generala pentru antagonistii H_1 *Histamina*

Fig. IX.7. Formula generală a antihistaminicelor H1

La gruparea etilamină sunt ataşate unul sau două inele ciclice sau heterociclice care pot fi: piridină, piperidină, pirolidină, piperazină, fenotiazină, sau chiar imidazol (AR_1 şi AR_2).

Aceste inele sunt conectate prin intermediul unui atom X care poate fi azot, carbon, sau oxigen la gruparea etilamină. Natura legăturii prin X împarte antagoniştii H_1 în şase clase majore: etilendiamine (X = N), etanolamine (X = O), alchilamine (X = C), fenotiazine, pipera-zine, piperidine.

Prezenţa multiplelor inele aromatice sau heterociclice în aceşti antagonişti H_1 contribuie la proprietăţile lor lipofilice, în contrast cu histamina şi antagoniştii H_2 care sunt compuşi hidrofilici.

Clasificarea antihistaminicelor H_1 în funcţie de structura chimică:

- Etilendiamine (X=N): cloropiramina, mepiramina, antazolin;
- Etanolamine (aminoalchileteri) (X=O): clorfenoxamina, clemastina, bromazin;
- Alchilamine (propilamine) (X=C): feniramina, clorfeniramina;
- Fenotiazine (X=C; C situat pe nucleul fenotiazinic): prometazina, alimemazina, oxomemazina, mequitazina;
- Piperazine: meclozin, cetirizin, levocetirizină;

- Piperidine: tenalidin;
- Alte structuri: bamipin, astemizol, terfenadina, loratadina, azelastin, ebastin, mizolastina, fexofenadina, desloratadina, ciproheptadina, ketotifen.

2.3.2.2. Farmacocinetică

Antagoniştii H_1 sunt bine absorbiţi din tractul gastro-intestinal. După administrare orală, picul plasmatic este atins în 2-3 ore şi efectul durează uzual 4-6 ore, ceea ce impune administrarea a 3-4 doze/zi. Timpul de înjumătăţire este relativ scurt pentru antihistaminicele din prima generaţie şi mai durabil pentru cele din a doua generaţie, ceea ce face ca efectul să se menţină 12-24 ore.

Epurarea se face prin metabolizare hepatică. În cazul antihistaminicelor H_1 din a doua generaţie ca: astemizol, loratadina, terfenadina, metabolizarea la metaboliţi activi implică sistemul citocrom P450 şi poate fi întârziată prin medicamente cu proprietăţi inhibitoare enzimatice. Antagoniştii H_1 induc enzimele microzomale hepatice şi pot stimula propriul lor metabolism.

2.3.2.3. Farmacodinamie

Majoritatea antagoniştilor H_1 au acţiuni farmacodinamice şi aplicaţii terapeutice similare şi efectele lor rezultă din blocarea competitivă, reversibilă a receptorilor H_1 (Fig. IX.8.) Antihistaminicele H_1 au două tipuri de efecte.

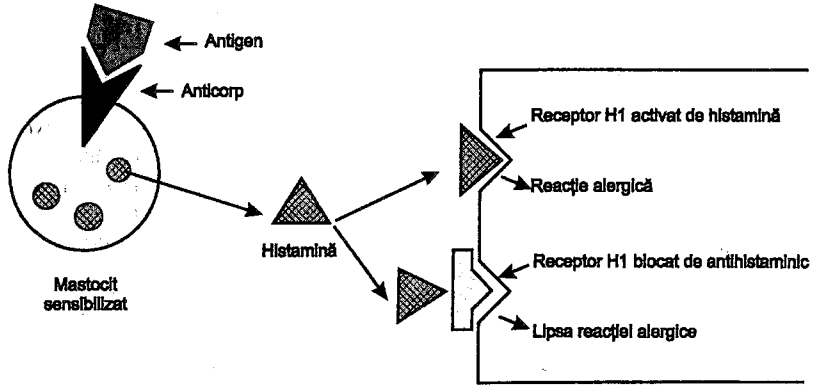


Fig. IX.8. Mecanismul de acţiune al antihistaminicelor H_1 în reacţiile de tip I (după Stroescu, 1999)

2.3.2.3.1. Efecte corelate cu blocada receptorilor H_1

Contracţia indusă de histamină pe muşchi netezi bronhiolari sau la nivel gastrointestinal poate fi complet blocată de antihistaminicele H_1, în schimb efectul histaminei pe sistemul cardiovascular este numai parţial blocat, din cauza acţiunii mediate şi de receptorii H_2.

La cobai, de exemplu, asfixia apare după doze foarte mici de histamină, dar poate supravieţui după 100 doze letale de histamină, dacă i s-a dat un antagonist H_1. Nu este cazul la om unde bronhoconstricţia alergică este cauzată şi de alţi mediatori ca: leucotrienele şi PAF.

Antihistaminicele H_1 oferă o protecţie parţială în reacţiile alergice de tip I, împiedică permeabilizarea capilarelor şi formarea edemului. Suprimă pruritul.

Terfenadina, cetirizina şi loratadina scad expresia moleculei de adeziune intracelulară-1 (ICAM-1) în celule din secreţiile conjunctivale sau nazale în timpul provocării alergice. (Simons, 1996)

2.3.2.3.2. Efecte necorelate cu blocada receptorilor H_1

Antagoniştii H_1 mai vechi posedă efecte farmacologice care nu sunt cauzate de blocarea acţiunilor histaminei. Din cauza asemănării lor structurale cu structura unor medicamente (anticolinergice şi anestezice locale), antihistaminicele H_1 posedă următoarele acţiuni:

- **Acţiuni anticolinergice** – Mulţi antagonişti H_1 blochează receptorii muscarinici colinergici într-o manieră dependent de doză. Cele mai comune efecte secundare anticolinergice constau în uscăciunea gurii şi mucoaselor nasului şi gâtului – un beneficiu în rinoreea nonalergică, dar poate cauza şi retenţie urinară şi tulburări de vedere. Aceste efecte anticolinergice ar explica eficacitatea unor antagonişti H_1 în suprimarea **simptomelor parkinsoniene** datorate unor medicamente antipsihotice.
- **Anestezie locală** – Unii antagonişti H_1 au efect anestezic local, stabilizând membranele excitabile prin blocarea canalelor de sodiu ca şi procaina şi lidocaina. Sunt şi analgezice, sugerând astfel implicarea căilor centrale histaminergice în nocicepţie.
- **Sedarea** – majoritatea antihistaminicelor din prima generaţie au efect sedativ, ceea ce face ca unele din ele: difenhidramina, prometazina să fie utilizate pentru favorizarea apariţiei somnului, fiind numite şi *antihistaminice de noapte*. Ele potenţează efectul deprimant central al băuturilor alcoolice, tranchilizantelor. Deoarece chiar la doze terapeutice pot produce oboseală, ameţeală, incoordonare, incapacitate de concentrare, somnolenţă nu se recomandă în timpul zilei, la şoferi, la cei ce manipulează maşini.

Antagoniştii H_1 din generaţia a 2-a (astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina) nu traversează bariera hematoencefalică, fiind slab lipofile, nu sunt sedative, beneficiu d.p.d.v terapeutic.

- **Acţiunea antivomitivă** – unii antagonişti H_1 (difenhidramina, prometazina) previn răul de mişcare, dar sunt puţin eficace curativ, într-o situaţie deja prezentă. Au şi acţiune antivomitivă deoarece receptorii H_1 sunt implicaţi în patogenia răului de mişcare, a vomei. Deoarece scopolamina este cel mai potrivit medicament în prevenirea răului de mişcare, este posibil ca proprietăţile lor anticolinergice să fie responsabile de acest efect

2.3.2.4. Farmacoterapie şi farmacografie

Indicaţii terapeutice ale antihistaminicelor H_1:

- Antihistaminicele H_1 se utilizează pentru a preveni sau trata simptomele reacţiilor alergice din **rinitele şi conjunctivitele alergice** din cadrul febrei de fân, polinozei, situaţii când rinoreea, lăcrimarea, pruritul ocular dispar şi se atenuează tusea şi strănutul.
- În **astmul bronşic** au efecte benefice limitate şi nu se recomandă ca terapie unică.
- În **dermatozele alergice**, îndeosebi în urticaria acută controlează pruritul, fiind eficace în dermatita atopică şi de contact (deşi corticosteroizii topici sunt mai valoroşi). Mai sunt indicate în înţepături de insecte, la atingerea unor plante, în fenomenele histaminice provocate de medicamentele histamino-eliberatoare.
- În **prevenirea răului de mişcare**, medicamentele trebuie administrate cu 1 oră înainte de a se produce.

TABELUL IX.4.

Posologia principalelor antihistaminice H_1

Antihistaminicul D.C.I.	*Durata de acţiune (ore)*	*Doze recomandate*
Prima generaţie		
Clorfeniramina maleat	4 – 6	Adulţi – 4 – 8 mg Copii – 0,35 mg/kg în 24 ore
Clorfenoxamina	3 – 6	20 – 40 mg de 2 – 3 ori/zi
Cloropiramina	4 – 6	25 mg x 3/zi
Alimemazină	6 – 8	Adulţi – 5 – 40 mg/zi Copii – 0,5 – 1 mg/kg/zi
Difenhidramina	4 – 6	Adulţi – 25 – 50 mg x 3/zi Copii – 5 mg/kg/zi
Prometazina	4 – 6	Adulţi – 25 mg de 2 – 3 ori/zi Copii – 0,5 – 1 mg/kg/zi
Mequitazina	12 – 24	Adulţi – 5 mg/zi
Meclozin	24	30 – 50 mg/zi
Bamipin	6 – 8	50 – 100 mg de 3 – 4 ori/zi
A 2-a generaţie		
Astemizol	> 24	Adulţi – 10 mg/zi Copii – 3 – 6 ani – 0,2 mg/kg/zi
Loratadina	24	Adulţi – 10 mg/zi Copii – 2 – 12 ani – 5 mg/zi
Azelastin	24	Adulţi – 2 – 4 mg x 2/zi
Ebastin	24	Adulţi – 10 mg/zi
Desloratadina	24	Adulţi şi copii peste 12 ani – 5 mg/zi
Terfenadina	12 – 24	Adulţi – 60 mg x 2/zi sau 120/zi o dată Copii – 30 mg x2/zi
Cetirizina	24	Adult – 5 – 10 mg/zi

2.3.2.5. Farmacotoxicologie

Efectele secundare mai frecvente întâlnite după utilizarea terapeutică sunt următoarele:

- **Sedarea** este efectul cu cea mai mare incidenţă la antagoniştii H_1 de primă generaţie, dar care nu mai este prezent la cei din generaţia a doua. Uneori acest efect este dorit, alteori poate interfera nedorit activităţile zilnice ale pacientului.

Mai puţin comune sunt excitaţia şi convulsiile la copii, hipotensiune posturală şi reacţii alergice în special după aplicare topică. Alte efecte adverse asupra sistemului nervos raportate au fost: diskinezia cu spasme musculare faciale, ale limbii, gâtului, activarea focarului epileptogen, euforie, iritabilitate, tremor.

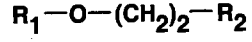
Supradozarea cu blocanţi H_1 mai noi, în special astemizol, terfenadina, poate induce **aritmii cardiace** ce pot fi cauzate şi de interacţiunea cu inhibitorii enzimatici.

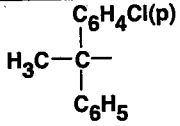
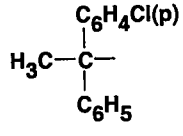
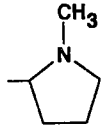
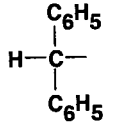
Rar pot provoca o prelungire a intervalului QT rezultând o tahicardie ventriculară polimorfă (torsades de pointes = torsada vârfurilor).

- **Perturbări gastro-intestinale**: pierderea apetitului, greaţă, vomă, diaree sau constipaţie.
- **Posibile efecte cancerigene**. Unii antagonişti H_1 au fost suspectaţi a fi cancerigeni, având în vedere că histamina poate reduce creşterea tumorală. Într-un studiu experimental şoarecilor injectaţi cu celule de fibrosarcom sau melanom, li s-au dat doze comparabile cu dozajul uman de astemizol, loratadină, cetirizină. După 21 zile de tratament creşterile tumorale cele mai mari au fost la astemizol, urmate de loratadină, iar cetirizina nu a produs modificări. Totuşi rezultatele obţinute la rozătoare nu sunt direct aplicabile la om.

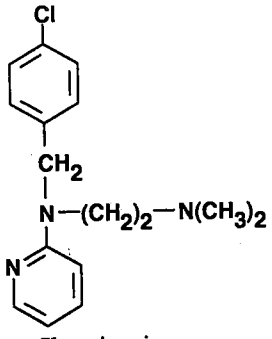
Intoxicaţia acută cu antihistaminice H_1 provoacă efecte excitante centrale, halucinaţii, incoordonare, convulsii, pupile dilatate, fixe, tahicardie sinusală, retenţie urinară, uscăciunea gurii, febră – simptome asemănătoare cu cele din intoxicaţia cu atropină. Se poate termina cu comă profundă, colaps cardio-respirator şi moarte în 2-18 ore. Tratamentul este simptomatic şi de susţinere.

Etanolamine (aminoalchileteri)



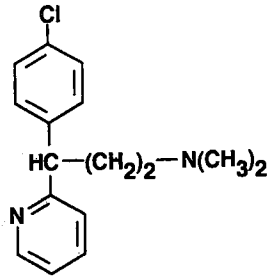
Denumirea	R_1	R_2
Clemastina		$-N(CH_3)_2$
Clorfenoxamina		
Difenhidramina		$-N(CH_3)_2$
Dimenhidrinat = sarea difenhidraminei cu 8-cloro-teofilina		

Etilendiamine



Cloropiramina

Alchilamine



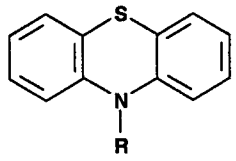
Clorfeniramina

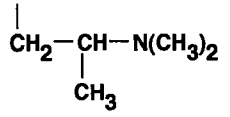
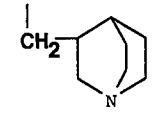
Fig. IX.9. Structurile chimice ale unor antihistaminice H1 din prima generaţie-etanolamine, etilendiamine şi alchilamine

2.3.2.6. Antihistaminice H_1 din prima generaţie

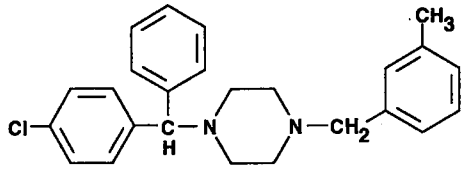
Au în majoritate efect sedativ, antialergic cu durată scurtă de acţiune. Există puţine informaţii de farmacocinetică clinică deoarece ele au fost introduse în terapie acum 40-50 ani când nu se cereau astfel de studii înainte de a fi promovat un medicament.

Fenotiazine



Denumirea	R
Prometazina	
Mequitazina	

Piperazine



Meclozina

Fig. IX.10. Structurile chimice ale unor antihistaminice H1 din prima generaţie – fenotiazine şi piperazine

CLORFENIRAMINA

Este prototipul alchilaminelor, unul dintre cele mai potente antihistaminice, cu durata de acţiune de 4-6 ore. Are efect sedativ moderat ce persistă a doua zi, după administrare în seara precedentă.

CLORFENOXAMINA

Are acţiune antihistaminică de 3-6 ore, efecte sedative marcate, miorelaxant central, antiparkinsonian.

Contraindicat în glaucom, adenom de prostată, conducători auto. Se vor evita băuturile alcoolice şi asocierea cu alte deprimante centrale.

CLOROPIRAMINA

Are acţiune antihistaminică cu durata de 4-6 ore şi acţiune sedativă relativ redusă.

CLEMASTINA

Are potenţă mare, efect prelungit (8-12 ore), cu efecte sedative relativ reduse. Anticolinergic, antivomitiv activ.

Se administrează oral câte 1 mg de 2 ori/zi în: rinite alergice, urticarie, boala serului, eczeme, edem Quincke, prurit, mai ales după administrarea injectabilă poate produce ameţeli, hiposalivaţie, somnolenţă.

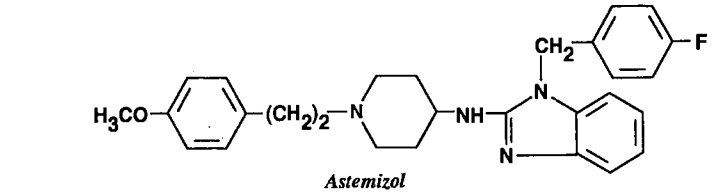
PROMETAZINA

Este un derivat de fenotiazină, ca şi mequitazina, trimeprazina, methdilazina. Are acţiune antihistaminică de lungă durată (8-12 ore). Trece prin bariera hemato-encefalică şi prin placentă. Prezintă efecte sedativ-hipnotice importante, anticolinergice, analgezice, anestezice locale.

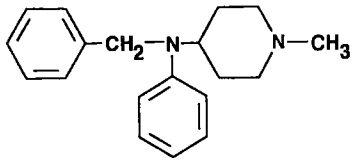
Se administrează în afecţiunile alergice câte 1 drajeu a 25 mg seara la culcare, sau la nevoie 2-3 / zi. Se poate folosi ca medicaţie preanestezică în doză de 50 mg intramuscular sau în insomnie, anxietate câte 25-30 mg p.o.

Pentru combaterea răului de mişcare se administrează 25 mg p.o. înaintea călătoriei şi la nevoie pe parcursul acesteia la intervale de 6-12 ore. Ca antivomitiv se poate da oral sau intramuscular.

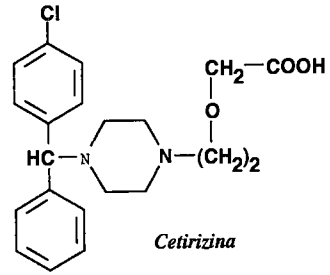
2.3.2.7. Antihistaminice H_1 din a doua generaţie



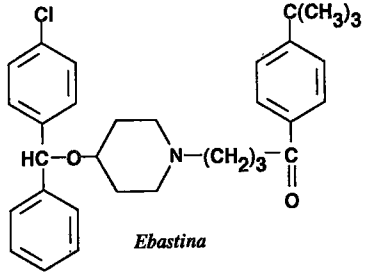
Astemizol



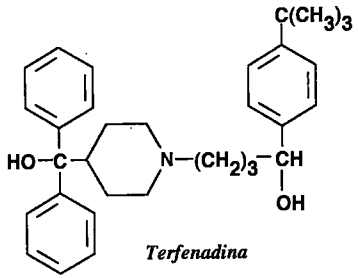
Bamipina



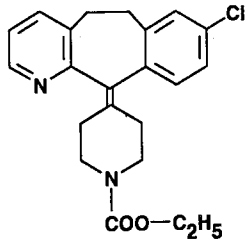
Cetirizina



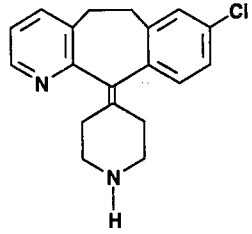
Ebastina



Terfenadina



Loratadina



Desloratadina

Fig. IX.11. Structurile chimice ale unor antihistaminice H1 din generaţia a doua

Aceste antihistaminice s-au dezvoltat în ultimii 15 ani şi au avantajul că sunt lipsite de efecte sedative şi anticolinergice. Au acţiune rapidă, de lungă durată, cel puţin 24 ore, deci se administrează o dată/zi.

ASTEMIZOL

Fcin.:

Bine absorbit pe cale orală, picul său plasmatic este atins la 2,2 ore când se administrează odată cu alimentele, deci cu 1 oră mai târziu decât dacă s-ar administra pe stomacul gol. Administrarea promptă de 25 g cărbune activat previne absorbţia astemizolului din tractul gastro-intestinal în cazul unei supradozări.

Se leagă puternic de proteinele plasmatice, 97% şi deci trece greu prin bariera-hematoencefalică. Este supus metabolizării hepatice, când rezultă unul din metaboliţii săi majori desmetilastemizol (DMA) care are activitate antihistaminică semnificativă clinic. După o doză unică de 30 mg de astemizol, T1/2 prin eliminare a astemizolului nemetabolizat este de 1,1 zile iar T1/2 terminal al DMA este de 9,5 zile. Într-un studiu multidoză T1/2 terminal, prin eliminare al astemizolului şi DMA este de 13 zile. Este metabolizat de sistemul enzimatic microzomial P450 izoforma CYP3A4, care metabolizează şi eritromicina, ciclosporina, nifedipina, testosteronul, activează aflatoxina B_1 şi alte procarcinogene cu care poate interacţiona. Eritromicina şi ketoconazol, inhibitori semificativi in vitro a CYP3A4 pot creşte concentraţiile plasmatice de astemizol sau metaboliţi, care pot avea semnificaţie clinică.

Ftox.:

Ocazional s-au observat efecte secundare cardiace ca torsada vârfurilor. Receptorii H_2 din miocardul atrial şi ventricular mediază efectul inotrop pozitiv şi vasodilataţia arterelor coronare, iar efectul cronotrop pozitiv apare prin mecanism combinat H_1 şi H_2.

Fgraf.:

Se administrează 10 mg/zi în tratamentul rinitelor şi conjunctivitelor alergice, urticarie cronică.

TERFENADINA

Fcin.:

Se absoarbe rapid după administrarea orală de tablete sau suspensie, nefiind afectată de alimente.

Se leagă 97% de proteinele plasmatice, iar metabolitul acid al terfenadinei (TAM) este legat 70%. T1/2 terminal prin eliminare este 16-23 ore. Este rapid metabolizată de izoenzima CYP3A4 a sistemului citocrom P450 la primul pasaj hepatic.

Potenţiale interacţiuni medicamentoase se pot produce când terfenadina este coadministrată cu antibiotice macrolide ca: eritromicina, claritromicina, cu antifungice imidazolice ca: itraconazol, ketoconazol.

Când se asociază cu un inhibitor citocrom P450, terfenadina parentală se acumulează în ser şi ţesutul cardiac şi poate provoca o prelungire a intervalului QT, cu disritmie ventriculară ca torsada vârfurilor. Există o expresie variabilă a P450 izoforma CYP3A4 în populaţia umană, această izoenzimă justificând 10-60% din activitatea hepatică totală a P450, astfel că pot exista persoane care metabolizează mai puţin terfenadina şi astemizolul.

Inhibitori semnificativi in vitro a CYP3A4 sunt eritromicina, ketoconazol, cimetidina, ranitidina şi naringenina – flavonoida predominantă din sucul de grapefruit (240 ml la fiecare 12 ore). Sucul de grapefruit asociat cu terfenadina a crescut semnificativ aria de sub curbă a metabolitului acid (de la 921 la 1428 ng/h/ml) şi această interacţiune a dus la o creştere a intervalului QT.

Asocierea acestor inhibitori cu terfenadina îi creşte concentraţia serică ceea ce poate contribui la apariţia unor aritmii ventriculare caracteristice – torsada vârfurilor la un procentaj foarte mic de pacienţi cu boli hepatice.

Fter. şi Fgraf.:

Se recomandă câte 60 mg la 12 ore sau 120 mg / 24 ore în rinite alergice, urticarie, dermite alergice când suprimă prompt simptomele induse de histamină sau alergen.

O singură doză de 60 sau 120 mg este semnificativ mai eficace comparativ cu o singură doză de astemizol – 4 mg, loratadină 10 mg, clorfeniramină – 4mg, dar mai puţin eficace decât 10 mg cetirizină.

Ftox.:

Este lipsită de efecte sedative şi anticolinergice la dozele terapeutice uzuale. La doza de 240 mg, dar nu la 120 sau 60 mg s-a raportat o semnificativă slăbire a performanţelor şoferilor. Deci dacă doza este destul de mare, se poate produce sedare la terfenadină, loratadină, cetirizină. Ocazional a fost semnalată torsada vârfurilor.

CETIRIZINA

Fcin.:

Se absoarbe rapid din tractul gastro-intestinal, picul plasmatic este atins la 1 oră, ingestia de alimente nu influenţează mărimea absorbţiei, dar poate scădea viteza absorbţiei. Se leagă de proteinele plasmatice 93%. Se metabolizează puţin, ea fiind metabolitul carboxilat al hidroxizinei. T1/2 terminal este 7-11 ore după o doză de 10 mg la adulţi sănătoşi. T1/2 creşte la subiecţii cu disfuncţie renală.

Fter. şi Fgraf.:

Se recomandă 5-10 mg o dată/zi în rinita alergică, urticaria cronică idiopatică, înţepături de ţânţari, astm moderat.

LORATADINA

Fcin.:

Este bine absorbită oral, cu un pic plasmatic după 1-1,5 ore de la ingestie. Are un volum de distribuţie mare, 119l/kg. Este aproximativ 98% legată de proteinele plasmatice. Este metabolizată intens la un metabolit – descarbo – etoxiloratadina care are T1/2 de 17,3 – 24 h şi legată 73-76% de proteinele plasmatice. Eliminarea loratadinei nu este semnificativ scăzută la subiecţii cu lezare renală, deşi o dublare a ariei de sub curbă a metabolitului se produce la cei care au clearance-ul creatininei < 1,8l/oră (30 ml/minut)

Ca şi terfenadina, loratadina este metabolizată de citocrom P450CYP3A4, dar în prezenţa inhibitorilor CYP3A4 poate fi metabolizată de izoenzima citocrom P450CYP2D4. Nu s-au raportat efecte secundare cardiace.

Fter. şi Fgraf.:

Se administrează 10 mg o dată/zi în rinita sezonieră, alergică, dermatoze alergice.

Ftox.:

Loratadina nu are efect sedativ, nu potenţează efectele alcoolului asupra performanţelor şoferilor, nu afectează capacitatea unor piloţi de a face faţă unor teste sofisticate de simulare a unui zbor (Avantaj!).

Studii clinice pe copii au evidenţiat că este posibil ca boala alergică prin ea însăşi să cauzeze o slăbire a performanţei şi capacităţii de învăţare la copil, efect ce poate fi parţial contracarat prin tratamentul cu loratadină şi agravat cu difenhidramină.

AZELASTINA

Fcin.:

Este rapid şi complet absorbită după administrare orală. Concentraţiile plasmatice sunt corelate cu doza. Se leagă 78-88% de proteinele plasmatice. Este aproape complet metabolizată prin oxidare hepatică la un metabolit major – demetilazelastin, farmacologic activ.

T1/2 terminal este 22 h pentru azelastină şi 54 ore pentru metabolit.

Fdin.:

Inhibă sinteza şi acţiunea leucotrienelor, antagonizând bronhospasmul intens. De asemenea inhibă efectele PAF pe agregare plachetară şi bronhoconstricţie.

Fter. şi Fgraf.:

Se utilizează ca spray nazal 0,14 mg/doză şi comprimate a 2 mg în rinita alergică.

Ftox.:

Cele mai comune efecte adverse sunt percepţia modificată a gustului şi somnolenţă.

EBASTINA

Fcin.:

Este supusă unei metabolizări hepatice intense la un metabolit acid carboxilic – carebastina – care se elimină 75-95% în fecale şi 4-9% în urină, T1/2 terminal prin eliminare este 13-15 ore, similar la adulţii tineri şi vârstnici. Farmacocinetica nu este influenţată de ciroza hepatică sau boli renale.

Fter. şi Fgraf.:

Are acţiune prelungită şi se administrează 10 mg/zi în urticaria cronică, rinite alergice, fără să inducă sedare.

Ftox.:

Nu interacţionează cu alcoolul şi nu posedă efecte secundare cardiovasculare. Efectul sedativ al diazepamului nu a fost crescut prin ebastină (Avantaje!).

LEVOCABASTINA

Fcin.:

Farmacocinetica levocabastinei a fost studiată pe subiecţi sănătoşi, dar şi la cei cu rinită şi conjunctivită alergică. Se leagă de proteinele plasmatice în proporţie de 55%.

T1/2 terminal este de 35-40 ore, indiferent de calea de administrare, la subiecţii sănătoşi şi de 95 ore la cei cu insuficienţă renală.

Aproximativ 65-70% din levocabastina absorbită este excretată în urină sub formă neschimbată, 10-20% apare neschimbată în fecale, probabil datorită excreţiei biliare.

Fter. şi Fgraf.:

Se recomandă aplicarea spray-ului nazal sau colirului 0,5 mg/ml – în fiecare nară sau ochi de 2-4 ori/zi. Absorbţia nazală este mai scăzută la cei cu rinită alergică.

ACRIVASTINA

Fcin.:

Absorbţia orală este rapidă, cu un tmax = 1,9 ore. Se leagă 50% de proteinele plasmatice.

Fter. şi Fgraf.:

La bolnavii cu astm, o doză de 8 mg protejează faţă de bronhoconstricţia indusă cu histamină.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. **** – EMEA Doc. Ref. 97949/2004, 117908/2004
2. Dobrescu D., Manolescu Em, Subţirică Victoria, Drăgan Anca, Dobrescu Liliana, Negreş Simona – Memomed 2003. Memorator de medicamente ghid farmacoterapic, ed. a IX-a, Ed. Minesan, Bucureşti, 2004
3. Dobrescu D. – Farmacoterapie practică, Ed. Medicală, Bucureşti, 1989, vol. 2, 105-121, 135-161.
4. Furst D.E., Munster T. – In Basic and Clinical Pharmacology (Katzung B.G., ed.), 8-th ed., Mc Graw-Hill Group, 2001, 596-623
5. Goodman & Gilman`s – The pharmacological basis of therapeutics, 9th edition, Ed. McGraw Hill, 1996 – 2001
6. Haaksma E. – Development of theoretical models for activation and recognition, of the histamine H_2-receptor by H_2 – receptor agosnists and antagonists, Academisch Proefschrift, Vrije Universiteit Amsterdam, 1991
7. Haulică I. – Fiziologie umană, Ed. a II-a, Ed. Medicală, Bucureşti, 1996
8. Hederkoorn P.H.J. – A new molecular mechanism for the activation of the histamine H_2 – receptor, Academisch Proefschrift, Vrije Universiteit Amsterdam, 1996
9. Hriscu A., Gherase F., Pavelescu M., Hriscu E. – Evaluarea experimentală a eficacităţii analgezice a unor antihistaminice, ca dovadă a implicării receptorilor histaminergici în patologia durerii, Rev. Farmacia, nr. 2, vol XLIX, 23-31, 2001
10. Jaba I.M., Mungiu O.C. – Lumini şi umbre în lumea coxibilor, InfoMedica, 2003, 109, 3, 4-8
11. Jansen Frank – Histamine H_3-receptor in the central nervous system of rats and mice, Ph. D. thesis, Vrije Universiteit Amsterdam, 1997
12. Krensky A.M., Strom T.B., Bluestone J.A. – In: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Hardman J.G., Limbid L.E., Goodman Gilman A, eds.), 10-th ed., Mc Graw-Hill Comp, 2001, 1463-1484
13. Leurs R. Timmerman H. – The histamine H_3 – receptor: a target for developing new drugs, Progress in drug research, vol 39, Birkhauser Verlag Basel, 1992, 127-165
14. Leurs R., Smit M.J., Timmerman H. – Molecular pharmacological aspects of histamine receptors, Pharmac. Ther. Vol. 66, nr. 3, 413-463, 1995
15. Leurs R., Vollinga R.C., Timmerman H. – The medicinal chemistry and therapeutic potentials of ligands of the histamine H3 receptor, Progress in drug Research. Vol 45, Birkhauser Verlag, Basel, Switzerland, 1995
16. Leurs R. – Molecular – Phamacological aspects of the histamine H_1 – receptor, Academisch Proefschrift, Vrije Universiteit Amsterdam, 1991
17. Lewis A.J., Waltz D.T. – Progress in Medicinal Chemistry (Ellis G.P., West G.B., eds.), 1982, vol. 19, 1-58
18. Lipsky P.E. – In:Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates (Gallin J.I., Goldstein I.M. Snyderman R., eds.), Raven Press Ltd., New York, 1988, 897-910
19. Noble S.L., King D.S., Olutade J.I. – Cyclooxigenase-2 enzyme inhibitors place in therapy, Am Fam Phys, 2000, 61, 3669-3679
20. O'Duffy J.D., Luthara M.S. – Current Status of Disease-Modifying Drugs in Progressive Rheumatoid Arthritis, Drugs, 1984, 27, 373-377
21. Pavelescu D.G.M. – Durerea în inflamaţie – o abordare farmacologică, În Tratat de Algeziologie (sub red. Mungiu O.C.), Editura Polirom, Iaşi, 2002, 162-190
22. Popescu G.I. – Alergologie – Ed. All, Bucureşti, 1998
23. Pradalier A., Vincent D. – Patologie medicală, vol. 3, Ed. Institutul European, 1999

24. Roberts L.J., Morrow J.W. – In: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of therapeutics (Hardman J.G., Limbid L.E., Goodman Gilman A., eds.), 10th ed. Mc Graw-Hill Comp, 2001, 687-731
25. Roth S.H. – Remission: the Goal of Rheumatic Disease Therapy, J. Rheumatology, 1982, 9, Suppl. 8, 120-123
26. Simon R.E. – Histamina and H_1 – receptor antagonists in allergic disease, Marcel Dekker, New York, 1996
27. Stecher W.J., Carlson J.A., Connoly K.M., Bailey D.M. – Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, Med. Res. Rewiews, 1985, 5, 2, 371-390
28. Stecher W.J., Carlson J.A. – Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs, Ann. Rep. Med. Chem., 1983, 18, 171-179
29. Stroescu V. – Bazele farmacologice ale practicii medicale, ed. a VI-a, Ed. Medicală, Bucureşti, 2001, 1088-1136
30. Ton ter Laak – Histamine H_1 receptor agonists and antagonists, Molecular modeling and drug design, Academisch Proefschrift, Vrije Universiteit Amsterdam, 1995
31. Vane J.R., Botting R.M. – Anti-inflammatory drugs and their mechanisms of action, Inflamm. Res., 1998, 47, suppl. 2, S78-S87
32. Vane J.R., Botting R.M. – New insight into the mode of action of anti-inflammatory drugs, Inflamm. Res., 1995, 44, 1-10
33. Vollinga C. Roeland – New Ligands of the histamine H_3 – receptor, Academisch Proefschrift, Vrije Universiteit Amsterdam, 1995
34. White V. Morta, Kaliner M.A. – In Simon R. Estelle (Histamina and H_1 – receptor antagonists in allergic disease), Marcel Dekker, New York, 1996

X. FARMACOLOGIA BOLILOR METABOLICE

Secţiunea

1. MEDICAŢIA DISLIPIDEMIILOR

1.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE ŞI FARMACODINAMICE

1.1.1. Baze fiziopatologice

Principalele tipuri de lipide din organism sunt: trigliceridele, fosfolipidele şi colesterolul.

Trigliceridele, utilizate ca substrat energetic, provin din lipidele alimentare şi în urma metabolizării carbohidraţilor în ficat.

Colesterolul intră în structura membranelor celulare şi serveşte totodată ca precursor al hormonilor steroidieni şi al acizilor biliari.

Nevoile de colesterol ale organismului sunt acoperite prin aport exogen, din alimentaţie şi prin sinteza lui endogenă, colesterolul endogen reprezentând aproximativ 60% din totalul de colesterol al organismului.

Absorbţia intestinală a colesterolului implică un proces de esterificare cu acizii graşi care este catalizat de acetilcoenzima A colesterol acyltransferază.

Sinteza endogenă a colesterolului, realizată mai ales la nivelul ficatului (dar şi în alte ţesuturi) este controlată de cinetica captării şi metabolizării LDL. Captarea LDL de către hepatocite se face în urma fixării lor pe receptorii membranari specifici pentru LDL-colesterol, prin intermediul apoproteinei B. Sinteza intracelulară de colesterol se realizează în câteva etape catalizate enzimatic, dintre care cea controlată de HMG-CoA reductaza este limitantă. Enzimele implicate în procesul biosintezei colesterolului sunt HMG-CoA sintetaza care catalizează reacţia de conversie a acetilcoenzimei A în HMG-CoA şi HMG-CoA reductaza, ce catalizează transformarea HMG-CoA hepatice în acid mevalonic, utilizat în fazele tardive, ale sintezei de colesterol. Statinele sau inhibitorii HMG-CoA reductazei inhibă în mod competitiv această enzimă, reducând astfel capacitatea celulei de a mai sintetiza colesterol.

Concentraţia intracelulară de colesterol controlează numărul de receptori membranari pentru LDL-colesterol şi inhibă HMG-CoA reductaza, menţinând astfel nivelul fiziologic al colesterolului în organism.

Dereglarea acestui mecanism de control duce la creşterea sintezei de colesterol şi LDL-colesterol, accelerând astfel procesul de aterogeneză.

Transportul moleculelor nepolare (insolubile) de trigliceride şi colesterol la nivelul plasmei se face sub formă de *lipoproteine,* particule sferice, cu greutate moleculară mare.

În funcţie de densitate, mărime şi compoziţia lor în lipide, distingem 5 clase de lipoproteine: *chilomicroni,* lipoproteine cu densitate foarte scăzută *(VLDL),* lipoproteine cu densitate scăzută *(LDL),* lipoproteine cu densitate intermediară *(IDL)* şi lipoproteine cu densitate crescută *(HDL).* Caracteristicile lor sunt prezentate în tabelul X.1.

Chilomicronii şi VLDL transportă trigliceride, IDL şi LDL transportă colesterol neesterificat iar HDL transportă colesterolul esterificat.

Ca şi trigliceridele, *LDL* este o *lipoproteină aterogenică,* care se depune în pereţii vaselor, contribuind la dezvoltarea aterosclerozei şi apariţia bolii coronariene.

HDL exercită un *efect antiaterogen,* ca urmare a mobilizării depozitelor de colesterol de la nivelul vaselor.

TABELUL X.1.

Clasele de lipopotroteine şi caracteristicile lor

Clasa de lipoproteine	*Compoziţie*	*Origine*
Chilomicroni	trigliceride alimentare/exogene	intestin
VLDL	trigliceride endogene	ficat
IDL	esteri de colesterol şi trigliceride	catabolismul VLDL/HDL
LDL	colesterol	catabolismul VLDL
HDL	colesterol	intestin, ficat

Dislipidemiile (hiperlipoproteinemiile) sunt tulburări de transport a lipidelor, caracterizate prin creşterea concentraţiei plasmatice a uneia sau mai multor fracţii lipoproteice, datorită alterării sintezei sau/şi degradării lor. Consecinţele dislipidemiilor prezintă o importanţă practică deosebită deoarece ele sunt implicate în patogenia a două afecţiuni potenţial letale: ateroscleroza şi pancreatita acută.

Se consideră ca hiperlipoproteinemie creşterea colesterolului plasmatic peste valoarea de 240 mg% sau/şi a trigliceridelor peste 400 mg%.

Dislipidemia poate fi rezultatul unei predispoziţii genetice, a unei cauze secundare altor situaţii patologice (diabet zaharat, obezitate, etc.) sau asocierii acestora.

Excesul de colesterol şi trigliceride poate determina trei tipuri de dislipidemii: hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie şi combinaţia acestora. În fiecare caz, dislipidemia este rezultatul unei creşteri a numărului sau compoziţiei lipoproteinelor specifice, ceea ce constituie un aspect esenţial pentru alegerea adecvată a terapiei hipolipidemiante (tabelul X.2).

TABELUL X.2.

Clasificarea dislipidemiilor (hiperlipoproteinemiilor)

Tipul de hiperlipoproteinemie	*Creşterea concentraţiei plasmatice de*	
	Lipoproteine	Lipide
Tip I	chilomicroni	trigliceride
Tip II a	LDL	colesterol
Tip II b	LDL şi VLDL	colesterol şi trigliceride
Tip III	VLDL	trigliceride şi colesterol
Tip IV	VLDL	trigliceride
Tip V	VLDL şi chilomicroni	trigliceride

Cea mai frecventă cauză de hipercolesterolemie este creşterea LDL-colesterol, a cărui risc principal constă în dezvoltarea precoce şi accelerată a aterosclerozei coronariene şi apariţia prematură a infarctului miocardic, în decada a treia sau a patra de viaţă. La pacienţii cu hipertrigliceridemie apar concentraţii crescute de VLDL sau de chilomicroni. Hiperlipidemiile mixte sunt cele mai frecvente forme de dislipidemii, în care pacienţii pot avea atât creşteri ale nivelului plasmatic al colesterolului cât şi al trigliceridelor.

Scăderea nivelului plasmatic de LDL, trigliceride şi creşterea titrului HDL, împreună cu modificarea stilului de viaţă al pacientului (dietă săracă în grăsimi, activitate fizică, oprirea fumatului, etc.) este esenţială pentru reducerea riscului de boală coronariană.

După aplicarea măsurilor nemedicamentoase, iniţierea farmacoterapiei hipolipidemiante depinde de numeroşi factori: tipul de dislipidemie, eficacitatea medicaţiei, efectele adverse postmedicamentoase, aderenţa terapeutică a bolnavilor şi costul tratamentului.

1.1.2. Definiţie

Medicamentele hipolipemiante (normolipemiante) scad nivelul plasmatic al diferitelor fracţiuni lipoproteice, combat ateroscleroza şi reduc mortalitatea prin boală coronariană.

1.1.3. Clasificare

În funcţie de mecanismul de acţiune, distingem următoarele grupe de medicamente hipolipemiante:

- *răşini fixatoare de acizi biliari:* colestiramina;
- *acidul nicotinic şi acipimox;*
- *fibraţii;*
- *inhibitorii HMG-CoA reductazei* (statinele);
- *probucol.*

1.2. COLESTIRAMINA

Fdin.

Colestiramina este o răşină schimbătoare de ioni, cu greutate moleculară mare, neresorbabilă la nivelul mucoasei digestive. Ea *fixează acizii biliari din intestin* sub forma unui complex insolubil (prin schimb cu ionii de clor), fapt care inhibă circuitul lor enterohepatic şi multiplică (de 3-10 ori) eliminarea acestora prin materiile fecale.

După 3-4 săptămâni de tratament, colestiramina reduce *colesterolul total şi LDL-colesterol* cu aproximativ15-20%, scăzând astfel incidenţa accidentelor coronariene acute. La o parte din pacienţi, ea determină creşterea moderată a VLDL şi trigliceridelor. Nivelul plasmatic a HDL-colesterol poate marca o creştere modestă.

Ftox.

În cursul tratamentului cu colestiramină au fost semnalate următoarele efecte nedorite:

- *constipaţie* frecventă, care poate ajunge uneori până la un sindrom pseudo-oclusiv ce impune întreruperea medicaţiei (poate fi atenuată printr-o dietă bogată în fibre şi prin creşterea progresivă a posologiei);
- greţuri, eructaţii, flatulenţă;
- steatoree (doar după administrarea prelungită, în doze mari) cu posibilă malabsorbţie a vitaminelor liposolubile;
- creşterea moderată a trigliceridelor (rezervată doar pentru pacienţii cu hipercolesterolemie pură).

Fepid.

Nu se recomandă administrarea colestiraminei la bolnavii cu:

- constipaţie cronică severă;
- obstrucţie completă a căilor biliare (efect ineficient);
- sarcină.

Fter.

Colestiramina este un medicament eficient:

- la pacienţii cu *hipercolesterolemie familială şi poligenică* (hiperlipoproteinemie de tip II a şi II b);
- pentru *ameliorarea pruritului la bolnavii cu icter mecanic* secundar unei obstrucţii parţiale a căilor biliare (chelator intestinal al sărurilor biliare).

Fgraf.

Colestiramina se administrează pe cale orală, în doze progresiv crescânde, iniţial 4 g/zi, apoi crescând progresiv până la 16-32 g/zi, fracţionat în 3-4 prize, înaintea meselor (se dizolvă extemporaneu în apă, suc de fructe sau ceai).

Colestiramina poate fi asociată cu laxative lubrefiante în caz de constipaţie, vitamina A şi D *pe cale parenterală* în cursul tratamentelor prelungite sau cu statinele, în caz de eficacitate insuficientă, mai ales când colesterolul depăşeşte 350 mg% (efect hipocolesterolemiant potenţat).

Interacţiuni

Colestiramina este responsabilă de apariţia multor interacţiuni medicamentoase. În cazul administrării concomitente, interferă cu absorbţia intestinală a numeroase medicamente: diuretice tiazidice, anticoagulante cumarinice, hormoni tiroidieni, statine, digoxin, fenobarbital, contraceptive orale, acid acetil salicilic, etc. Absorbţia lor digestivă poate fi diminuată semnificativ sau chiar anulată. De aceea, aceste medicamente trebuie administrate cu cel puţin o oră înainte sau la 4 ore după ingestia colestiraminei.

1.3. ACIDUL NICOTINIC

Acidul nicotinic (niacin) este un compus cu activitate hipolipemiantă semnificativă dar cu utilizare limitată ca urmare a toleranţei clinice scăzute la majoritatea pacienţilor.

Fcin.

- niacinul se absoarbe rapid şi complet la nivel intestinal, $C_{plasm.max}$ fiind atinsă în 30-60 minute de la ingestie;
- în organism, se transformă în N-metilnicotinamidă;
- T 1/2 aproximativ 60 minute;
- se elimină predominant pe cale renală.

Fdin.

Acidul nicotinic este o vitamină hidrosolubilă care, administrată în doze mari, *inhibă puternic lipoliza în ţesutul adipos* – sediul primar de producere a acizilor graşi circulanţi – *producând reducerea sintezei hepatice de VLDL şi LDL* (în mod normal, ficatul utilizează acizii graşi circulanţi ca precursori majori în sinteza trigliceridelor). După câteva săptămâni de tratament, *va scădea atât concentraţia plasmatică a trigliceridelor* (cu 35-45%) *cât şi cea a colesterolului,* cu aproximativ 25%. Terapia combinată, niacin – colestiramină, poate *reduce nivelul LDL-colesterol* cu circa 20-30%. În condiţiile tratamentului prelungit, acidul nicotinic *creşte HDL-colesterolul* între 15-30%. În plus, de efectul hipolipemiant semnificativ, niacinul, *stimulează nivelul activatorului tisular al plasminogenului* şi *reduce concentraţia plasmatică a fibrinogenului,* fapt care poate avea *consecinţe antiaterogene.*

Ftox.

Complianţa pacientului aflat sub tratament cu acid nicotinic este deseori limitată de apariţia următoarelor efecte adverse:

- *fenomene vasomotorii,* manifestate prin apariţia unei congestii cutanate intense însoţite de prurit, la nivelul feţei şi porţiunii superioare a toracelui (administrarea unui comprimat de acid acetilsalicilic, cu 30 de minute înaintea dozei de niacin, reduce congestia, care este mediată de prostaglandine);
- *uscarea tegumentelor* (poate fi evitată prin utilizarea unor creme hidratante);
- *fenomene de iritaţie gastro-intestinală:* greţuri, epigastralgii, diaree (apar mai rar dacă niacinul este administrat după mese);
- *hepatotoxicitate* (dozo-dependentă), manifestată prin mărirea tranzitorie a transaminazelor;
- *creşterea nivelului plasmatic al glicemiei şi acidului uric,* fapt care predispune la apariţia hiperuricemiei şi gutei.

Fepid.

Nu se recomandă administrarea acidului nicotinic în:

- sarcină;
- afecţiuni hepatice severe;
- gută;
- diabet zaharat (rezistenţa la insulină, produsă de niacin poate determina hiperglicemie severă).

Fter.

Acidul nicotinic este indicat pentru tratamentul:

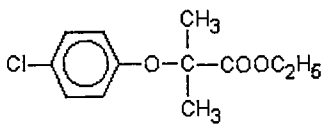
- *hipertrigliceridemiei familiale sau poligenice,* în asociere cu dieta săracă în grăsimi, statine sau fibraţi;

- *hipercolesterolemiei poligenice sau familiale,* (în posibilă asociere cu colestiramina sau inhibitorii HMG-CoA reductază);
- *hiperlipoproteinemie de tip V,* rezistentă la fibraţi, pentru prevenţia pancreatitei acute.

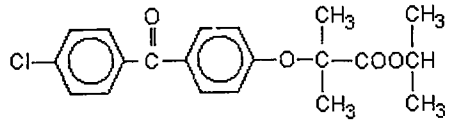
Fgraf.

Acidul nicotinic se administrează pe cale orală, după mese, iniţial în doze mici – 100 mg/zi, 7 zile. Ulterior, posologia creşte progresiv, cu 100 mg/săptămână, doza de întreţinere obişnuită fiind de 300 mg de 3 ori/zi.

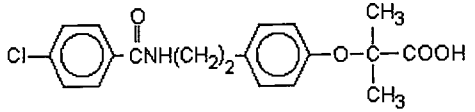
1.4. FIBRAŢII



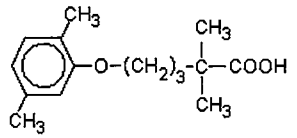
Clofibrat



Fenofibrat



Bezafibrat



Gemfibrozil

Fig. X.1. Structura chimică a fibraţilor

1.4.1. Reprezentanţi

Primul compus disponibil în terapeutică a fost *clofibratul;* pornind de la acesta s-au sintetizat diverşi compuşi mai activi (fibraţii de generaţia II-a): *fenofibrat, bezafibrat, ciprofibrat, gemfibrozil.*

1.4.2. Farmacocinetică

- toţi fibraţii se absorb rapid şi cvasicomplet după administrarea orală, $C_{plasm.max}$ fiind atinsă după aproximativ 1-4 ore;
- se leagă în proporţie mare (>95%) de proteinele plasmatice, aproape în exclusivitate de albumine;
- au o distribuţie tisulară largă;
- T1/2 variază semnificativ de la un compus la altul: 1 oră (gemfibrozil), 12 ore (clofibrat) şi 20 ore (fenofibrat);
- se elimină mai ales prin urină (60-90%) sub formă glucuronoconjugată şi în proporţie redusă prin fecale (excreţia este diminuată în caz de insuficienţă renală).

1.4.3. Farmacodinamie

Fibraţii *scad* în principal *nivelul plasmatic al trigliceridelor* (cu peste 30%) prin *stimularea activităţii lipoprotein lipazei,* enzimă responsabilă de hidrolizarea trigliceridelor din chilomicroni şi VLDL, grăbind astfel îndepărtarea acestor lipoproteine din plasmă. Totodată, fibraţii reduc concentraţia plasmatică a trigliceridelor prin *inhibarea sintezei hepatice de VLDL.* Aceşti compuşi scad în proporţie redusă biosinteza hepatică a colesterolului, fapt care explică *efectul*

lor *hipocolesterolemiant modest* (diminuă titrul plasmatic al colesterolului cu aproximativ 10% şi LDL-colesterolul cu 5-15%). Tratamentul prelungit cu fibraţi determină *creşterea HDL-colesterol* cu 10-20%, micşorând incidenţa evenimentelor coronariene acute cu potenţial letal.

În plus de activitatea hipolipemiantă, fibraţii au *proprietăţi antiagregant plachetare,* favorabile pentru pacienţii cu sindrom dislipidemic.

Fibraţii sunt agonişti ai receptorilor nucleari PPAR-alfa (receptori activatori ai proliferării peroxisomilor).

1.4.4. Farmacotoxicologie

Fibraţii sunt în mod obişnuit medicamente bine tolerate de majoritatea bolnavilor. Efectele adverse care pot apare (în aproximativ 5-10% din cazuri) nu impun de obicei întreruperea tratamentului.

Astfel, au fost raportate:

- *tulburări digestive:* greaţă, vărsături, diaree, dureri abdominale;
- *creşterea moderată şi tranzitorie a GOT şi GPT;*
- *alopecie, scăderea libidoului;*
- *creşterea uşoară a incidenţei litiazei biliare* (fibraţii măresc excreţia biliară a colesterolului, ceea ce predispune la formarea calculilor biliari);
- *tulburări musculare* de tip *miozită* (inflamaţia unui muşchi striat) sau *rabdomioliză* (leziuni acute multiple ale fibrelor musculare striate, cu eliberarea în sânge a enzimelor musculare şi mioglobinei), descrisă rareori în cazul coadministrării gemfibrozilului şi lovastatinei.

1.4.5. Farmacoepidemiologie

- sarcină, alăptare, copii;
- disfuncţie hepatică şi renală severă;
- litiază biliară preexistentă.

1.4.6. Farmacoterapie

Fibraţii sunt medicamente de elecţie pentru pacienţii cu:

- *hiperlipoproteinemie de tip III* (disbetalipoproteinemie), ei scad semnificativ nivelul plasmatic ridicat al trigliceridelor şi determină regresia xantoamelor palmare, ameliorează evident claudicaţia intermitentă şi durerile anginoase;
- *hipertrigliceridemie severă* (trigliceride >1000 mg%), cu risc potenţial de pancreatită acută;
- *hiperlipidemie familială combinată,* care prezintă mai ales, un nivel crescut de VLDL şi titru scăzut de HDL-colesterol; la aceşti bolnavi se va monitoriza titrul plasmatic al LDL-colesterol, asociind o statină, în cazul creşterii sale.

1.4.7. Farmacografie

Fibraţii se administrează pe cale orală, cu 30 de minute înaintea mesei, în variate scheme terapeutice, proprii fiecărui compus: ciprofibrat 100 mg/zi într-o priză, gemfibrozil 600 mg de 2 ori/zi sau 900 mg într-o priză, benzafibrat 200 mg de 3 ori/zi şi fenofibrat 200 mg /zi.

Posologia se reduce cu 30-50% în caz de hipoalbuminemie sau la pacienţii cu insuficienţă hepatică sau renală.

Reevaluarea nivelului plasmatic al trigliceridelor trebuie efectuată după 4-8 săptămâni de tratament.

Pe parcursul terapiei cu fibraţi se supraveghează periodic, la interval de 3-6 luni titrul GOT şi GPT (tratamentul trebuie întrerupt în cazul creşterii transaminazelor peste valoarea de 100 UI).

1.4.8. Interacţiuni

Prin deplasarea de pe situsurile de legare ale proteinelor plasmatice, fibraţii potenţează efectul farmacologic al:

- *anticoagulantelor cumarinice,* mărind pericolul accidentelor hemoragice (riscul diminuă prin reducerea dozei de anticoagulant şi monitorizarea atentă a timpului de protrombină);
- *sulfamidelor antidiabetice* (risc de hipoglicemie) şi *fenitoinei.*

Nu se recomandă asocierea fibraţilor cu statinele (risc crescut de miozită/rabdomioliză), decât în caz de hiperlipidemie severă, însoţită de risc vascular crescut şi necontrolată prin dietă şi monoterapie hipolipemiantă (pe perioada coadministrării combinaţiei fibraţi-statine se dozează periodic valorile creatinfosfokinazei).

1.5. INHIBITORII HMG-CoA REDUCTAZEI (STATINELE)

1.5.1. Definiţie

Statinele sunt substanţe de origine naturală produse de anumite ciuperci sau analogi de sinteză a căror acţiune principală constă în *reducerea sintezei de colesterol ca urmare a inhibării 3-hidroxi-3-metilglutaril- coenzimei A reductaza* (HMG-CoA reductaza).

1.5.2. Reprezentanţi

Compuşii inhibitori ai HMG-CoA reductazei aprobaţi în prezent pentru a fi utilizaţi în tratamentul dislipidemiilor sunt: atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina, rosuvastatina.

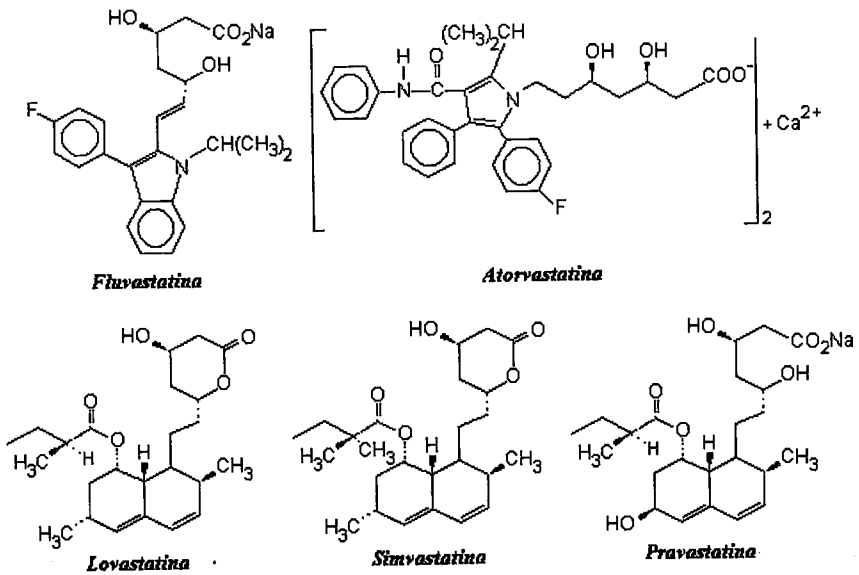


Fig. X.2. Structura chimică a statinelor

1.5.3. Farmacocinetica

În mare parte profilul farmacocinetic al statinelor este similar, unele diferenţe care există pot însă influenţa criteriile de alegere ale unui compus în detrimentul altuia. Astfel, statinele au:

- absorbţie intestinală variabilă (redusă în prezenţa alimentelor pentru fluvastatin şi pravastatin);
- efect de prim pasaj hepatic foarte important, care poate limita Bd orală a statinei (5% pentru lovastatină şi simvastatină, 12% pentru atorvastatina);
- $C_{plasm.max}$ este atinsă după un interval de 2-4 ore de la administrare;
- lovastatina şi simvastatina se prezintă sub formă de pro-droguri, care necesită a fi activate la nivel hepatic;
- legare în proporţie mare (>90%) de proteinele plasmatice (excepţie pravastatina, doar 55-60%);
- toate statinele sunt biotransformate la nivel hepatic rezultând metaboliţi activi care contribuie la menţinerea efectului hipolipemiant;
- T 1/2 mediu aproximativ 1-3 ore (excepţie atovastatina T 1/2=14 ore);
- excreţie în principal prin bilă şi materiile fecale şi în proporţie redusă prin urină.

Biotransformarea statinelor este catalizată de SOMH dependente de citocromul P450, izoforma CYP3A4 (atorvastatina, lovastatina, simvastatina) sau $CYP2C_{8/9}$ (fluvastatina).

De aceea la asocierea statinelor cu alte medicamente pot interveni interacţiuni de inhibiţie enzimatică încrucişată, cu ridicarea riscului de RA ale statinelor. De ex. la asocierea cu: antibiotice macrolide (eritromicina, claritromicina), antimicotice azoli (ketoconazol, etc.), fibraţi (gemfibrozil), niacina, ciclosporina A.

1.5.4. Farmacodinamie

Statinele inhibă competitiv HMG-CoA reductaza, enzimă ce catalizează conversia HMG-CoA în acid mevalonic, etapă limitativă în sinteza de colesterol (fig.X.3). Această inhibiţie stimulează captarea LDL-colesterol din plasmă, de către receptorii membranari specifici pentru LDL, de la nivelul hepatocitelor. Modificările produse au drept rezultat final *reducerea marcată a colesterolului plasmatic* prin dublu mecanism: scăderea sintezei hepatice de colesterol şi creşterea catabolismului LDL.

Inhibitorii HMG-CoA reductazei determină *scăderea titrului plasmatic al LDL-colesterol cu până la 55%* (în funcţie de doză şi de statina utilizată), reducerea trigliceridelor plasmatice cu 10-20% şi *creşterea HDL-colesterol cu 8-10%.* Aceste rezultate se corelează cu diminuarea semnificativă a riscului de infarct miocardic şi a morţii subite de cauză cardiacă.

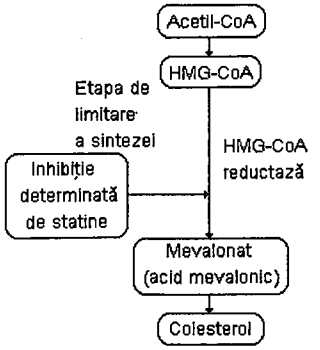


Fig. X.3. Biosinteza colesterolului. Enzima ce catalizează sinteza este HMG-CoA reductazacare este inhibată de statine

Pe lângă activitatea hipolipemiantă marcată, statinele au un efect benefic asupra proceselor aterosclerotice coronariene ce implică funcţia endotelială, stabilizarea plăcii de aterom şi trombogeneza.

În condiţii normale, endoteliul reglează tonusul vascular, coagularea, fibrinoliza şi răspunsul celular inflamator. Acest proces de reglare este perturbat la pacienţii cu boală coronariană. Prin îmbunătăţirea disfuncţiei endoteliale, statinele reduc ischemia miocardică şi scad riscul apariţiei infarctului miocardic.

Se studiază în prezent efectele statinelor asupra stabilizării plăcii de aterom. Aceste plăci aterosclerotice sunt formate dintr-un înveliş exterior fibros şi un nucleu central bogat în lipide şi celule inflamatorii. S-a afirmat că statinele pot preveni ruperea învelişului fibros prin reducerea conţinutului de lipide din placa de aterom. În acest proces este implicat şi HDL-colesterolul (crescut de către statine), care transportă colesterolul din placa ateromatoasă spre ficat, pentru a fi eliminat. Reducerea colesterolului din placa de aterom scade procesul de agregare plachetară şi diminuă riscul de tromboză coronariană.

Studiile clinice din faza a IV-a au evidenţiat efectul antiinflamator al statinelor, însoţit de reducerea nivelurilor de proteină C reactivă (CRP) şi de citokine proinflamatoare (IL-6 şi TNF) secretate de celulele vasculare precum şi de inhibiţia metaloproteazelor. Acest efect antiinflamator contribuie major la stabilitatea plăcii de aterom.

Matrix metaloproteazele (MMPs) sunt enzime proteolitice produse de macrofage, cu rol în ruperea matricei extracelulare şi în erodarea şi subţierea capului fibros al plăcii, consecinţa fiind destabilizarea plăcii de aterom. Statinele, inhibând MMPs, contribuie la stabilizarea plăcii.

1.5.5. Farmacotoxicologie

Per ansamblu, statinele au o toleranţă terapeutică (inclusiv pe termen lung) superioară celorlalte medicamente hipolipemiante.

La unii bolnavi au fost semnalate:

- cefalee, astenie, vertij;
- tulburări digestive: constipaţie, greaţă, crampe intestiinale, flatulenţă, diaree;
- rash cutanat însoţit de prurit;
- hepatotoxicitate cu creşterea moderată a transaminazelor serice, reversibilă la întreruperea tratamentului;
- *miopatie* (dozo-dependentă) ce poate evolua spre rabdomioliză (risc crescut în cazul coadministrării niacinei, fibraţilor eritromicinei, claritromicinei).

1.5.6. Farmacoepidemiologie

- sarcină şi perioada de alăptare;
- copii;
- afecţiuni hepatice evolutive;
- creşterea persistentă a transaminazelor serice.

1.5.7. Farmacoterapie

Statinele sunt considerate a fi *medicamente de primă alternativă* la:

- pacienţii cu *hipercolesterolemie primară* (hiperlipoproteinemie de tip II a) şi *hiperlipidemie combinată* (hiperlipoproteinemie tip II b) care nu au răspuns favorabil la dieta săracă în grăsimi;
- bolnavii cu *sindrom dislipidemic asociat diabetului zaharat;*
- pacienţii cu *boală coronariană asociată cu hipercolesterolemie moderată/severă,* pentru prevenţia infarctului miocardic sau a recidivei de infarct.

1.5.8. Farmacografie

Statinele se administrează pe cale orală. Tratamentul se începe cu o doză redusă, iniţial 10-20 mg/24 ore, administrată în priză unică, *seara* (biosinteza colesterolului este maximă în cursul nopţii). După 3-6 săptămâni, posologia poate fi crescută până la maxim 40-80 mg/24 ore. În cazul utilizării concomitente a fibraţilor sau niacinei, doza zilnică de statină nu va depăşi 20 mg.

SIMVASTATINA

Fcin.

- Bd. orală de până la 5%, deoarece se absoarbe limitat şi este metabolizată în mare măsură la primul pasaj hepatic
- concentraţia plasmatică maximă este atinsă după 2-4 ore de la administrare
- se leagă în proporţie crescută de proteinele plasmatice (peste 95%)
- medicamentul, inactiv ca atare este metabolizat la nivel hepatic (pro-drog)
- eliminare predominent pe cale biliară

Fdin.

Simvastatina este un compus *hipocolesterolemiant*, care inhibă competitiv enzima HMG-CoAreductaza, ce catalizează etapa precoce a biosintezei de colesterol, determinând astfel, prin feedback negativ, creşterea numărului de receptori pentru LDL-colesterol şi restabilirea căii catabolice normale pentru LDL. Ea *reduce* în proporţie importantă *titrul plasmatic al colesterolului total* şi *LDL-colesterolul*, *creşte HDL-colesterolul* şi *diminuă moderat concentraţia plasmatică a trigliceridelor*.

Fter.

Simvastatina este indicată:

a) ca *adjuvant al regimului alimentar la bolnavii cu hipercolesterolemie primară* şi *hipercolesterolemie combinată cu hipertrigliceridemie*
b) ca *terapie auxiliară la pacienţii coronarieni*, care au suferit sau nu proceduri de revascularizare, în scopul reducerii riscului de moarte subită şi a încetinirii progresiei aterosclerozei coronariene

Ftox.

- tulburări digestive (în aprox. 10% din cazuri) manifestate prin tulburări de tranzit intestinal, greţuri, flatulenţă, tulburări dispeptice
- cefalee, astenie, reacţii cutanate alergice
- creşterea moderată şi tranzitorie a transaminazelor hepatice (5% din cazuri) mai ales la alcoolici sau la pacienţii cu suferinţă hepatică în antecedente
- creşterea moderată şi tranzitorie a CPK, cu mialgii şi senzaţia de slăbiciune musculară (rareori rabdomioliză)

Fepid.

- hipersensibilitate cunoscută la acest compus
- sarcină, perioada de alăptare
- copii şi adolescenţi (nu dispunem de date privind eficienţa şi inocuitatea statinelor la acest grup de vârstă)
- boli hepatice evolutive sau creşterea persistentă, inexplicabilă a valorilor GOT şi GPT

Interacţiuni medicamentoase

Asocieri nerecomandate

Nu se recomandă administrarea concomitentă a *simvastatinei* (şi a altor statine) cu *inhibitorii citocromului P_{450} 3A* (derivaţi imidazolici antifungici, antibiotice macrolidice, cimetidina, ciclosporina, etc.)

Asocieri medicamentoase de supravegheat: simvastatină + antivitamine K (risc de hemoragii prin potenţarea acţiunii anticoagulante)

Fgraf.

- *la bolnavii cu hiperlipoproteinemie de tip II a sau II b*, doza iniţială uzuală a simvastatinei este de 5-10 mg/24 ore, administrată în priză unică seara, timp de 4-6 săptămâni; ulterior, dacă este necesar, doza va fi crescută progresiv, cu 5 mg la interval de 4 săptămâni, până la doza maximă terapeutică de 40 mg/24 ore
- *la pacienţii cu boală coronariană,* doza iniţială de simvastatină este de 20 mg/24 ore, priză unică, seara.

În cursul tratamentului cu simvastatină (sau cu alte statine) se recomandă:

- *urmărirea periodică* (iniţial după 4-6 săptămâni de la iniţierea tratamentului şi ulterior la interval de 3 luni) *a titrului transaminazelor hepatice*; administrarea statinei va fi întreruptă în cazul creşterii importante sau persistente a GOT şi GPT (de peste 3 ori valoarea superioară a normalului)
- *dozarea CPK*, în cazul apariţiei asteniei musculare sau mialgiilor
- *determinarea bilanţului lipidic (*după 1-2 luni de la debutul medicaţiei şi apoi regulat) în scopul asocierii colestiraminei în caz de rezultat insuficient.

ATORVASTATINA

Fcin.

- pic plasmatic atins după 2-4 ore de la administrarea orală
- Bd. orală aprox. 12%, ca urmare a efectului de prim pasaj hepatic important
- legare în proporţie semnificativă de proteinele plasmatice (peste 95%)
- metabolizare la nivel hepatic, în metaboliţi activi, parţial pe calea citocromului P_{450} $3A_4$
- $T_{1/2}$ de eliminare, în medie de 14 ore (existenţa metaboliţilor activi este responsabilă de inhibarea HMG-CoAreductazei pe timp de 20-30 ore)
- eliminare predominent biliară

Fdin.

Atorvastatina are acţiune:

- *hipolipemiantă şi hipocolesterolemiantă* ca urmare a inhibării HMG-CoAreductazei, enzimă limitantă a sintezei de colesterol; diminuarea sintezei colesterolului provoacă o creştere a numărului receptorilor cu afinitate crescută pentru LDL, ceea ce stimulează clerance-ul plasmatic al LDL-colesterolului. Atorvastatina provoacă o *scădere mai importantă a trigliceridemiei* comparativ cu celelalte statine.
- *fibrinolitică:* independent de activitatea hipocolesterolemiantă, atorvastatina are un efect fibrinolitic asupra funcţiei endoteliale ; crescând activitatea sistemului fibrinolitic endotelial atorvastatina ar putea reduce progresia plăcii de aterom, scăzând astfel mortalitatea prin accidente cardio-vasculare.
- *antiinflamatorie şi antioxidantă* care contribuie la efectul său coronaro şi cerebroprotector
- *imunomodulatorie* (în curs de evaluare) legată de reducerea sintezei complexului major de histocompatibilitate de clasă III, care joacă un rol major în histocompatibilitatea din transplantul de organe

Fter.

Atorvastatina este indicată la pacienţii cu:

- *hiperlipoproteinemie de tip IIa şi IIb*

- *angină pectorală stabilă,* ca tratament de fond, pentru prevenirea accidentelor ischemice acute

Ftox.

- dureri abdominale, constipaţie, tulburări dispeptice
- mialgii
- creşterea tranzitorie, moderată a GOT şi GPT (rar)

Fepid.

- sarcină, alăptare
- copii

Fgraf.

Atorvastatina se administrează oral, în doză iniţială de 10 mg, priză unică/24 ore. Posologia este individualizată corespunzător cu valoarea LDL-colesterolului, scopul tratamentului, starea funcţională hepatică şi răspunsul terapeutic al fiecărui pacient.

Doza maximă terapeutică pentru atorvastatină este de 80 mg/zi.

1.6. PROBUCOLUL

Fdin.

Probucolul are un *efect hipocolesterolemiant modest* comparativ cu alţi compuşi hipolipemianţi. Printr-un mecanism de acţiune încă neprecizat (diminuarea probabilă a sintezei de colesterol în etapa acetat – mevalonat), probucolul *reduce colesterolul total* cu 5-15%, prin diminuarea LDL-colesterol şi a HDL-colesterol (efect dezavantajos), fără a modifica titrul plasmatic al trigliceridelor. Are în plus, *proprietăţi antioxidante,* care prezintă interes terapeutic în prevenirea aterosclerozei: el blochează oxidarea acizilor graşi din constituţia LDL, reducând încorporarea lor în macrofage şi transformarea acestora în celule spumoase, cu rol aterogen.

Ftox. şi Fepid.

- tulburări digestive: greaţă, meteorism, diaree, dureri abdominale;
- modificări EKG: prelungirea intervalului QT.

Probucolul este contraindicat în următoarele cazuri:

- sarcină, alăptare;
- copii.

Fter.

- *hipercolesterolemie esenţială pură* (hiperlipoproteinemie tip II a), persistentă după dieta hipolipemiantă.

Fgraf.

Probucolul se administrează pe cale orală, 500 mg de 2 ori /zi la mese.

2. MEDICAŢIA OSTEOPOROZEI

2.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE, CLINICE ŞI FARMACODINAMICE

2.1.1. Osteoporoza

Osteoporoza este o afecţiune generală a scheletului caracterizată prin reducerea semnificativă sau pierderea rezistenţei (soliditătii) oaselor ca urmare a scăderii masei osoase şi deteriorării microarhitecturii ţesutului osos, fapt care predispune individul la un risc crescut de fracturi.

Se estimează că o femeie din patru-şi un bărbat din opt, peste vârsta de 50 de ani, suferă de osteoporoză. Până la apariţia fracturilor (care trebuie considerate complicaţii ale bolii) osteoporoza denumită şi „epidemia silenţioasă" este o afecţiune asimptomatică. Pe măsură ce masa osoasă scade sub un nivel critic, apar *fracturile osteoporotice* (prin fragilizare osoasă) localizate mai ales la nivelul coloanei vertebrale, radiusului şi extremităţii superioare a femurului.

La nivelul osului distingem două zone: *o zonă corticală* (cortexul osos) ce constituie învelişul compact, protector al osului şi *o zonă trabeculară* (spongioasă) care reprezintă un eşafodaj ce susţine cortexul osos.

Ca şi întreg organismul, oasele se află într-o permanentă stare de modificare, prin care ţesutul osos îmbătrânit este înlăturat şi înlocuit cu ţesut osos tânăr. Acest proces cunoscut sub numele de **remodelare osoasă** este o succesiune continuă de resorbţie (osteoliză) şi refacere (osteogeneză) a ţesutului osos.

Resorbţia este realizată de *osteoclaste,* celule care au sarcina de a distruge şi îndepărta ţesutul osos îmbătrânit. Osteogeneza (formarea osului nou) se face de către *osteoblaste,* celule care iniţiază procesul de construcţie a noii matrici osoase.

Capitalul osos maxim (cantitate şi densitate) este atins spre vârsta de 20 de ani. După o perioadă tranzitorie de stabilitate, începe diminuarea masei osoase, pe măsura înaintării în vârstă.

Pierderea de masă osoasă apare ca rezultat al perturbării balanţei dintre formarea şi resorbţia osoasă, cu creşterea acesteia din urmă.

Ea este caracterizată prin două faze distincte:

- *fază lentă,* care începe la ambele sexe, după vârsta de 35 ani, continuă până la vârste avansate şi produce pierderi cantitativ similare ale osului cortical şi trabecular;
- *fază accelerată, tranzitorie,* cu pierdere disproporţionată de os trabecular; este întâlnită la femei, în primii 4-8 ani după instalarea menopauzei ca urmare a deficitului estrogenic survenit (se consideră că 30-50% din masa osoasă pierdută de femeie se datorează menopauzei).

Rezistenţa oaselor (soliditatea lor) este rezultanta a doi factori: *calitatea oaselor* (microarhitectură, remodelare) şi *densitatea minerală osoasă* (DMO). Rezultatele bazate pe măsurarea DMO a pacientului şi compararea acestora cu DMO medie a unei populaţii de tineri adulţi, de acelaşi sex, au permis stabilirea a patru categorii diagnostice (tabel nr. X.3).

Numărul deviaţiilor standard (DS) faţă de media normală, sunt exprimate prin valoarea scorului T.

TABELUL X.3.

Diagnosticarea osteoporozei pe baza densitometriei osoase

Masă osoasă normală:	**scor T > - 1 DS**
Osteopenie: (masă osoasă scăzută)	**- 1 DS > scor T > - 2,5 DS**
Osteoporoză:	**scor T < - 2,5 DS**
Osteoporoză severă:	**scor T < - 2,5 DS + fracturi în antecedente**

2.1.2. Tipuri de osteoporoză

În mod clasic distingem:

A) *Osteoporoza primară (de involuţie);* este forma cea mai frecventă de osteoporoză care începe la adultul de vârstă medie progresând odată cu vârsta. În cadrul osteoporozei primare întâlnim două subtipuri distincte:

- *osteoporoza de tip 1 (osteoporoza postmenopauză);* ea are drept cauză principală reducerea activităţii estrogenice ce determină creşterea diverselor citokine (mai ales a interleukinei 6) fapt care produce stimularea catabolismului osos;
- *osteoporoza de tip 2 (osteoporoza de vârstă),* legată direct de următorii factori implicaţi în procesul de îmbătrânire: malnutriţia, resorbţia intestinală redusă de calciu, deficitul de vitamină D, hiperparatiroidismul secundar, mobilitatea redusă şi scăderea funcţiei osteoblastice.

Caracteristicile acestor două subtipuri de osteoporoză primară sunt prezentate în tabelul X.4.

TABELUL X.4.

Osteoporoza primară (de involuţie)

	Osteoporoza postmenopauză (tip 1)	*Osteoporoza de vârstă (tip 2)*
Perioada de apariţie	50-70 ani	> 70 ani
Raportul pe sexe (F/M)	6/1	2/1
Tipul de os afectat	mai ales trabecular	trabecular şi cortical
Tipuri de fracturi survenite	vertebre, radius distal	vertebre, col femural
Cauza etiologică majoră	deficitul estrogenic	vârsta

B) *Osteoporoza secundară,* de diverse etiologii: cauze *endocrine* (hiperparatiroidism, hipogonadism, etc.), *nutriţionale* (sindrom de malabsorbţie, deficit prelungit de calciu şi vit. D, alcoolism, etc.) şi *iatrogene* (corticoterapie prelungită peste 3 luni consecutiv, anticonvulsivante, heparină, etc.).

2.1.3. Clasificarea medicamentelor antiosteoporotice

Terapia farmacologică actuală a osteoporozei ne oferă mai multe alternative pentru prevenirea şi tratamentul acestei afecţiuni. Unele medicamente au un impact pozitiv asupra sănătăţii osului diminuând pierderea de masă osoasă şi riscul fracturar, în timp ce altele au drept scop stimularea osteogenezei. Astfel distingem două mari grupe:

A) *Medicamente inhibitoare ale resorbţiei osoase (antiresorbtive):*

- bifosfonaţii;
- estroprogestativele;
- modulatorii selectivi ai receptorilor estrogenici (SERM): raloxifen;
- calcitonina.

Prin acţiunea lor antiosteoclastică, antiresorbtivele osoase reduc pierderea de masă osoasă şi scad riscul fracturar.

B) *Medicamentele stimulante ale formării osului (anabolice osoase):*

- sărurile de fluor;
- parathormonul;
- ranelatul de stronţiu;
- statinele.

Stimulând funcţia osteoblastelor şi diminuându-le apoptoza, compuşii care stimulează formarea osului nou, au drept scop creşterea masei osoase (mai ales trabeculare) suficient de mult pentru a reduce riscul apariţiei unei fracturi osteoporotice.

Utilizarea lor viitoare în osteoporoză, ar reprezenta un aport terapeutic cu totul nou în combaterea acestei afecţiuni, devenite în ultimii ani o importantă problemă de sănătate publică.

2.2. BIFOSFONAŢII

2.2.1. Definiţie

Bifosfonaţii sunt compuşi sintetici anologi ai pirofosfatului (reglator endogen al turnoverului osos), ce conţin în moleculă, în locul grupării P-O-P a pirofosfatului, gruparea P-C-P, care le conferă stabilitate şi este responsabilă de afinitatea lor pentru ţesutul osos.

Acidul pirofosforic ***Nucleul de bază al bifosfonaţilor***

Fig. X.4. Nucleul bifosfonaţilor

Bifosfonaţii ce conţin în moleculă o grupare amino sunt cunoscuţi sub numele de aminobifosfonaţi (ex. alendronat, pamidronat, clodronat, tiludronat, risedronat, zoledronat, etc.)

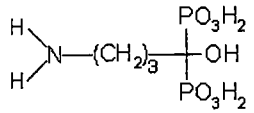


Fig. X. 5. Structura chimică a alendronatului

2.2.2. Clasificare

Bifosfonaţii utilizaţi în terapeutică pot fi încadraţi în 2 generaţii:

- bifosfonaţii de generaţia I: etidronatul;
- bifosfonaţii de generaţia a –II-a: pamidronat, alendronat, risedronat, ibandronat.

Deşi au acţiune farmacodinamică comună - inhibarea resorbţiei osoase - aceşti compuşi diferă între ei prin intensitatea efectului farmacoterapic, toxicitate şi schemă posologică. Astfel, raportul în ceea ce priveşte efectul antiresorbtiv osos între etidronat şi alendronat este de 1/1000, iar între etidronat şi risedronat 1/5000.

2.2.3. Farmacocinetică

După administrarea orală, bifosfonaţii au o biodisponibilitate redusă (între 1-3%) chiar şi atunci când medicamentele sunt administrate pe stomacul gol. În prezenţa alimentelor şi a băuturilor (inclusiv apă minerală, cafea, sucuri de fructe) biodisponibilitatea orală a acestor compuşi este practic suprimată; din acest considerent se impune necesitatea absolută a administrării bifosfonaţilor à jeun, cu cel puţin 30 de minute înainte de ingerarea oricărui aliment solid sau lichid (excepţie apa de la robinet).

T 1/2 plasmatic al bifosfonaţilor este scurt, 4-6 ore; 60% din doza absorbită se fixează în os (T 1/2 osos fiind lung, de la câteva luni la câţiva ani), iar restul se elimină din organism sub formă nemodificată, în principal pe cale urinară.

2.2.4. Farmacodinamie

Bifosfonaţii inhibă osteoliza prin *acţiune antiosteoclastică* şi determină astfel încetinirea turnover-ului osos. Ei se fixează preferenţial pe situsurile active de resorbţie osoasă, la nivelul cărora inhibă activitatea resorbtivă a osteoclastelor fără a altera osteoneogeneza.

Osteoclastele sunt celule specializate în distrucţia ţesutului osos şi totodată celule ţintă pentru bifosfonaţi.

La scară celulară, au fost evidenţiate diferite mecanisme, posibil intricate, care explică modul de acţiune al acestor compuşi:

a) *diminuarea numărului de osteoclaste,* prin inhibarea recrutării acestor celule în procesul de osteoliză;
b) *acţiune citotoxică directă;*
c) *inhibarea aderării precursorilor osteoclastici pe matricea osoasă;*
d) *inducerea apoptozei osteoclastelor;* mecanismul inducţiei apoptozei este diferit în funcţie de tipul compusului bifosfonat:
   - etidronatul se substituie grupărilor fosfat ale ATP-ului pentru a forma un analog toxic;
   - aminobifosfonaţii (alendronat, risedronat, pamidronat) acţionează pe calea acidului mevalonic, inhibând prenilarea proteinelor implicate în procesele de semnalizare intracelulară.
e) *inhibarea activităţii osteoclastelor,* implicate în pierderea de masă osoasă; bifosfonaţii reduc numărul focarelor active de resorbţie osoasă şi limitează profunzimea cavităţilor de resorbţie (efect antiosteoclastic).

La nivel molecular, acţiunea bifosfonaţilor poate fi mediată printr-o legare directă de un receptor localizat la nivelul membranei celulare sau în interiorul celulei prin interacţiune cu enzimele care intervin în metabolismul celular.

Clinic, aceste efecte se manifestă prin prezervarea masei osoase, fapt care determină reducerea incidenţei fracturilor osteoporotice la nivelul coloanei vertebrale, radiusului, extremităţii superioare a femurului şi prevenirea recidivelor acestor fracturi la pacienţii cu osteoporoză severă. Studii recente au arătat faptul că în osteoporoză, bifosfonaţii au o dublă eficacitate: în *plan cantitativ,* ei împiedică diminuarea accelerată a masei osoase, însoţită chiar de o creştere tranzitorie a acesteia, iar în *plan calitativ* bifosfonaţii stopează deteriorarea microarhitecturii ţesutului osos.

2.2.5. Farmacotoxicologie

Per global, bifosfonaţii sunt medicamente bine tolerate în organism. Efectele adverse cele mai frecvent semnalate sunt:

a) *tulburări digestive* (dozo-dependente), benigne, dar deranjante: dureri abdominale, dispepsie, greţuri, regurgitări acide, balonări, diaree, gust metalic, etc.
b) *inhibarea mineralizării osoase,* cu risc de osteomalacie iatrogenă (etidronat); efectul dispare prin administrarea ciclică a bifosfonatului
c) *afectarea esofagiană,* (complicaţie specifică a terapiei cu *alendronat,* legată frecvent de nerespectarea regulilor de administrare). Se manifestă prin: deglutiţie dureroasă, dureri retrosternale, apariţia/agravarea arsurilor epigastrice, eroziuni şi ulceraţii esofagiene; administrarea săptămânală a alendronatului ameliorează semnificativ toleranţa sa digestivă şi creşte aderenţa la tratament.

2.2.6. Farmacoepidemiologie

- sarcină, perioada de alăptare, copii (evaluare insuficientă a bifosfonaţilor);
- insuficienţă renală severă ($Cl_{Cr} \leq 30$ ml/min);
- afecţiuni esofagiene (stenoză esofagiană, anomalii de evacuare esogastrică);
- hipocalcemie;
- incapacitatea de a menţine poziţia ortostatică sau de a şedea în poziţie ridicată minim 30 minute după administrarea acestor compuşi.

2.2.7. Farmacoterapie

Fiind inhibitori puternici ai resorbţiei osoase, bifosfonaţii constituie o **terapie medicamentoasă de primă intenţie** în următoarele situaţii clinice:

a) prevenţia şi tratamentul osteoporozei postmenopauză
- la femeile cu menopauză recent instalată, care prezintă o densitate minerală osoasă scăzută şi risc crescut de a dezvolta osteoporoză; obiectivul terapeutic constă în prezervarea masei osoase şi prevenirea apariţiei fracturilor vertebrale şi non-vertebrale;
- la pacientele în menopauză cu osteoporoză confirmată şi fracturi osteoporotice în antecedente, în scopul reducerii riscului apariţei unei noi fracturi.;

b) tratamentul osteoporozei la bărbaţii peste 50 de ani;

c) prevenirea şi tratamentul osteoporozei induse de glucocorticoizi, la pacienţii (bărbaţi şi femei, de orice vârstă) cu diverse afecţiuni care impun o corticoterapie sistemică, prelungită (peste 3 luni consecutiv), în doză zilnică $\geq 7{,}5$ mg prednison (sau echivalent);

d) tratamentul osteoporozei de involuţie, instalată la persoanele vârstnice (peste 70 ani) secundar unor factori multipli (scăderea activităţii osteoblastelor, reducerea nivelului bazal al calcitoninei, limitarea activităţii fizice, imobilizarea prelungită, etc).

Trei compuşi bifosfonaţi, etidronat, alendronat şi mai recent risedronat şi-au demonstrat eficacitatea clinică la pacienţii cu osteoporoză de diverse etiologii. Ei stopează pierderea de masă osoasă, diminuă semnificativ riscul fracturar şi ameliorează net calitatea vieţii acestor bolnavi.

Ca urmare a eficacităţii antiresorbtive osoase mult mai modeste comparativ cu alendronat şi risedronat (efect mai redus asupra prevenţiei unei noi fracturi osteoporotice şi incert asupra diminuării riscului fracturar la nivelul colului femural), etidronatul tinde să fie abandonat din protocolul terapeutic al osteoporozei.

Alendronat şi risedronat sunt în prezent compuşii bifosfonaţi cei mai eficienţi la pacienţii cu osteoporoză. Ei au o acţiune antiresorbtivă osoasă comparabilă, instalată precoce, chiar în primul an de la iniţierea terapiei. După 3 ani de tratament, cresc semnificativ masa osoasă la nivelul coloanei vertebrale, radiusului şi extremităţii superioare a femurului, diminuă deformările şi tasările coloanei vertebrale şi reduc net, cu aproximativ 40% incidenţa fracturilor de tip osteoporotic.

Pe baza studiilor aflate în curs, cei doi compuşi bifosfonaţi concurenţi direcţi, tind să se departajeze pe criterii diferite. Astfel, risedronatul, pare a avea o acţiune antiresorbtivă osoasă instalată mai rapid, în timp ce alendronatul şi-a demonstrat superioritatea clinică în tratamentul osteoporozei la bărbaţi, determinând la aceşti pacienţi, un câştig de masă osoasă faţă de risedronat. Apariţia formei galenice cu administrare săptămânală pentru alendronat, îi conferă acestuia, cel puţin temporar, un avantaj sub aspectul aderenţei terapeutice.

Pamidronat şi ibandronat sunt ocazional utilizaţi în tratamentul osteoporozei, eficacitatea lor în terapia acestei boli fiind încă insuficient documentată. Aceşti doi compuşi bifosfonaţi sunt recomandaţi în tratamentul *bolii Paget şi al metastazelor osoase* determinate de diverse neoplazii (cancer tiroidian, mamar, de prostată, pulmonar, etc.).

2.2.8. Farmacografie

Bifosfonaţii pot fi administraţi pe cale orală sau parenterală (intramuscular sau intravenos), durata, modalitatea de administrare şi posologia fiind diferită de la un compus la altul.

Calea de administrare orală este cea obişnuită pentru prevenţia şi tratamentul osteoporozei, iar la pacienţii cu boala Paget şi metastaze osoase se preferă administrarea parenterală discontinuă a bifosfonaţilor.

Nu există nici un consens privind *durata terapiei* cu bifosfonaţi în osteoporoză, dar un beneficiu terapeutic semnificativ a fost observat la pacienţii trataţi cu aceşti compuşi minim 3 ani.

Posologia bifosfonaţîlor, variază în funcţie de cauza care a determinat pierderea masei osoase sau instalarea osteoporozei:

- pentru *prevenţia osteoporozei postmenopauză* sau a *osteoporozei cortizonice*, se recomandă administrarea de alendronat 5 mg/zi, priză unică;
- pentru *tratamentul osteoporozei postmenopauză* sau a *osteoporozei cortizonice confirmate şi la bărbaţii cu osteoporoză instalată,* se recomandă administrarea unuia din cei trei compuşi bifosfonaţi:
  - alendronat 70 mg/ săptămână sau 10 mg/ 24 ore;
  - risedronat 5 mg/zi;
  - etidronat, regim ciclic: 400 mg/zi, 2 săptămâni în fiecare trimestru, în alternanţă cu un aport suplimentar de calciu, 500 mg/zi.

Atenţie ! Anularea sau diminuarea semnificativă a absorbţiei digestive a bifosfonaţilor în prezenţa alimentelor, impune administrarea acestor compuşi doar cu **apă de robinet,** cu cel puţin 30 de minute înaintea ingerării oricărui aliment solid sau lichid (inclusiv apa minerală sau cafea) din ziua respectivă.

2.2.9. Interacţiuni

Efectele coadministrării unor medicamente la pacienţii aflaţi sub tratament cu bifosfonaţi sunt descrise în tabelul X.5.

TABELUL X.5.

Interacţiuni medicamentoase ale compuşilor bifosfonaţi

Bifosfonaţi	*Medicament asociat*	*Efect observat*	*Consecinţe practice*
Forme orale	Medicamente care conţin ioni bivalenţi (Ca, Al, Fe)	**Bd orală cvasinulă,** diminuarea efectului farmacologic, compromiterea efectului terapeutic	Interval între prize de cel puţin 2 ore
Alendronat	AINS	Risc de ulceraţii acute esofagiene	La pacienţii cu leziuni esofagiene în antecedente se evită asocierea

2.3. TERAPIA HORMONALĂ DE SUBSTITUŢIE (ESTROPROGESTATIVELE)

2.3.1. Bazele fiziologice

Pe lângă rolul esenţial în dezvoltarea caracterelor sexuale primare şi secundare şi menţinerea funcţiei normale a organelor genitale (vezi capitolul medicaţia hormonală), estrogenii au o acţiune mai puţin evidentă, însă la fel de importantă asupra scheletului.

Contribuţia estrogenului în conservarea masei osoase a fost confirmată prin numeroase studii. Ele au demonstrat faptul că, *reducând activitatea procesului de remodelare osoasă,* în mod particular resorbţia osteoclastică, estrogenii pot frâna pierderea accelerată a masei osoase, permiţând chiar o creştere uşoară a conţinutului mineral osos.

La menopauză, ca urmare a deficitului estrogenic, se observă o activitate crescută a remodelării osoase, mai ales a activităţii resorbtive faţă de cea de formare a osului.

Hiperresorbţia produsă de osteoclaste modifică progresiv microarhitectura osului, determinând subţierea şi ulterior perforarea traveelor osoase şi creşterea porozităţii zonei corticale.

Această creştere a turnover-ului osos şi a activităţii de resorbţie osteoclastică survenită la femeie, în jurul vârstei de 50 de ani, induce o pierdere accelerată şi ireversibilă a masei osoase, care se adaugă pierderii inevitabile determinate de procesul de îmbătrânire. Date recente au arătat că pierderea accelerată a masei osoase începe în momentul în care menstrele devin neregulate (perioada de premenopauză) şi se continuă pe timp de 4-5 ani şi uneori peste 10 ani după instalarea menopauzei; în această perioadă femeia poate pierde 30-50% din masa osoasă chiar şi atunci când aportul de calciu este suficient. Această pierdere este mai importantă la nivelul osului trabecular, fapt care explică incidenţa crescută a fracturilor vertrebale, radiale şi femurale la femeile de peste 50 de ani.

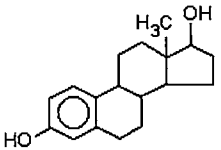


Fig. X.6. Structura chimică a estradiolului

Administrând imediat după instalarea menopauzei un aport substitutiv estrogenic se asigură protecţia osului şi reducerea cu aproximativ 50 % a incidenţei fracturilor osteoporotice.

2.3.2. Farmacodinamie

Estrogenii sunt **agenţi antiresorbtivi** care inhibă resorbţia osoasă prin reducerea frecvenţei de activare a ciclului de remodelare osoasă. Eficienţa lor creşte când turnover-ul osos devine accelerat, fapt care le explică rolul benefic la femeile cu menopauză recent instalată, când procesul de remodelare osoasă este accelerat. Terapia de substituţie estrogenică administrată în primii 3 ani după instalarea menopauzei şi continuată timp de minim 5 ani, permite menţinerea sau chiar creşterea masei osoase (cu până la 8%) şi reducerea riscului fracturar, mai ales în ceea ce priveşte fracturile vertebrale şi radiale.

Rolul important al estrogenilor în conservarea masei osoase poate fi explicat prin mecanisme intricate. Astfel *estrogenii*:

a) având receptori la nivelul osteoclastelor, *inhibă direct activitatea resorbtivă* a acestor celule, prin blocarea sintezei enzimelor lizozomale care intervin în resorbţia osoasă;
b) *stimulează sinteza şi secreţia factorului de creştere TGF-β,* care are un *puternic* efect *inhibitor asupra resorbţiei osoase;*
c) *inhibă sinteza unor citokine* (interleukina 1 şi interleukina 6) *care activează resorbţia osoasă;*
d) *stimulează secreţia de calcitonină,* hormon puternic antiresorbtiv.

Pe lângă rolul lor important în prevenţia osteoporozei, estrogenii oferă şi alte avantaje femeilor aflate în menopauză (vezi medicaţia hormonală).

2.3.3. Farmacotoxicologie

a) *Utilizată pe termen scurt* (maxim 5 ani), estrogenoterapia nu implică riscuri majore pentru sănătatea femeii. Efectele adverse cele mai frecvent semnalate după administrarea estrogenilor în acest interval de timp sunt:
   - senzaţia de tensiune mamară;
   - revenirea menstrelor şi /sau sângerări vaginale anormale;

- crampe la nivelul gambelor;
- retenţie hidrică, creştere ponderală, etc.

b) *Recomandarea pe termen lung a terapiei de substituţie estrogenice* (peste 5-7 ani) trebuie totdeauna atent evaluată (clinic şi biologic) din punct de vedere al raportului beneficiu/risc, apreciind pentru fiecare pacientă în parte avantajele şi inconvenientele majore care pot surveni:

- *incidenţă uşor crescută a cancerului de sân;* riscul creşte proporţional cu durata estrogenoterapiei.

Astfel, riscul absolut pentru cancerul de sân imputat terapiei estrogenice este de:
- 2 femei din 1000 care au folosit tratamentul estrogenic timp de 5 ani
- 6 femei din 1000 care au folosit tratamentul estrogenic timp de 10 ani
- 12 femei din 1000 care au folosit tratamentul estrogenic timp de 15 ani

- *mastodinii benigne* (modificarea posologiei diminuă incidenţa lor);
- *hiperplazia de endometru şi cancerul endometrial*

Administrarea monoterapiei estrogenice în postmenopauză la femeile cu osteoporoză şi uter restant (nehisterectomizate) creşte riscul apariţiei hiperplaziei endometriale şi al carcinomului uterin (riscul este anulat de asocierea ciclică timp de cel puţin 12 zile pe lună a unui progestativ).

- *accidente tromboembolice* (tromboflebite, tromboembolii, accidente coronariene şi cerebrovasculare) ca urmare a creşterii coaguabilităţii sângelui şi agregabilităţii plachetare.
- *afectare hepato-biliară:* manifestată prin creşterea valorilor bilirubinemiei şi transaminazelor, apariţia litiazei biliare (mai ales la femeile cu patologie biliară preexistentă) ca urmare a scăderii concentraţiei acizilor graşi în bilă.
- *risc de accidente neuro-psihice*: dispoziţie depresivă, iritabilitate, agravarea crizelor migrenoase, etc.
- *hipertensiune arterială* (reversibilă), ca urmare a creşterii activităţii sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

În ciuda eficacităţii antifracturare documentate a estrogenilor, complianţa pe termen lung faţă de această medicaţie este scăzută. Numai un procent redus (20%) din femeile în postmenopauză care suferă de osteoporoză acceptă estrogenoterapia pe termen lung (peste 5 ani) mai ales datorită temerilor legate de riscul neoplaziei mamare. Avantajele şi riscurile acestei terapii trebuie să fie atent şi în mod individual evaluate în funcţie de riscurile proprii ale carenţei estrogenice şi cele legate de utilizarea hormonoterapiei de substituţie - cancerologie, tromboembolii - (tabelul nr. X.6.).

TABELUL X.6.

Estrogenoterapia pe termen lung în prevenirea osteoporozei postmenopauză

Avantaje	*Inconveniente*
• **reduce riscul fracturar**	• *cresc uşor riscul apariţiei cancerului de sân*
• ameliorează simptomele funcţionale care însoţesc menopauza	• măresc (de 2-3 ori) riscul producerii accidentelor tromboembolice
• cresc calitatea vieţii pacientei	• afectare hepato-biliară
• previn boala Alzheimer şi cancerul de colon?	• cresc reversibil valoarile TA
	• aderenţă terapeutică redusă pe termen lung (secundară fobiei de cancer mamar)

2.3.4. Farmacoepidemiologie

La pacientele cu osteoporoză, estrogenoterapia este contraindicată în următoarele situaţii clinice:

a) *contraindicaţii absolute:*
- istoric familial (mamă, soră) de cancer mamar sau uterin;
- anomalii mamografice;
- hemoragii genitale nediagnosticate;
- accidente trombo-embolice recente;
- insuficienţă hepatică severă.

b) *contraindicaţii relative:*
- hipertensiune arterială;
- litiază biliară;
- endometrioză.

2.3.5. Farmacoterapie

Ca urmare a efectului lor puternic antiresorbtiv osos, estrogenii (în monoterapie sau în asociere cu un progestativ) sunt indicaţi pentru:

- *prevenirea osteoporozei postmenopauză, ca tratament de primă intenţie;* ei previn pierderea de masă osoasă rezultatul terapeutic fiind semnificativ dacă estrogenoterapia este iniţiată în primii trei ani după instalarea menopauzei. Pentru reducerea incidenţei fracturilor osteoporotice tratamentul estrogenic trebuie administrat pe o perioadă prelungită (minim 5 ani).
- *tratamentul osteoporozei confirmate la femeile în menopauză,* ca terapie de a doua alternativă după bifosfonaţi şi raloxifen; estrogenii cresc uşor masa osoasă, mai ales la nivelul radiusului şi coloanei vertrebale şi diminuă incidenţa noilor tasări vertebrale.

Pentru tratamentul osteoporozei confirmate a pacienţilor de vârstă avansată (peste 70 de ani), utilizarea estrogenoterapiei rămâne o alternativă terapeutică controversată sub două aspecte:

- *eficacitatea antifracturară* a acestor compuşi *la nivelul extremităţii superioare a femurului;*
- *toleranţa lor clinică,* deseori scăzută mai ales datorită mastodiniilor şi a fobiei de cancer mamar.

2.3.6. Farmacografie

Înaintea recomandării estrogenoterapiei la fiecare femeie cu osteopenie sau osteoporoză confirmată se va efectua un examen clinico-biologic complet (inclusiv mamografic) pentru a preciza:

- *antecedentele personale patologice ale pacientei,* insistând mai ales asupra patologiei mamare benigne sau maligne (mastodinii, cancer de sân) şi a accidentelor trombo-embolice;
- *istoricul familial al bolnavei* privind cancerul de sân sau cel uterin.

Nu există un tratament estrogenic standard care să se aplice tuturor femeilor în postmenopauză, ce suferă de osteoporoză.

Alegerea compusului estrogenic, a căii de administrare (orală, percutanată, implant subcutanat) precum şi necesitatea sau inutilitatea asocierii unui progestativ depinde de terenul particular al fiecărei paciente (patologia asociată, factorii de risc) precum şi de preferinţele fiecărei bolnave în parte.

Majoritatea femeilor (80%) utilizează *17- β-estradiol pe cale transdermică,* care asigură o impregnare mai fiziologică a organelor ţintă şi evită efectul de prim pasaj hepatic.

Compuşii estrogenici se prezintă sub *forme farmaceutice* variate:

- *comprimate* pentru administrare orală;
- *sistem transdermic,* sub formă de *patch (plasture);* aplicate pe tegument într-o zonă inferioară a corpului aceşti plasturi eliberează estradiol în concentraţie de 0,05 – 0,1 mg/zi asigurând o concentraţie plasmatică de hormon pe o perioadă de 7 zile;
- *pilule solide de estradiol,* care pot fi implantate subcutanat; efectul antifracturar al acestora se menţine pe o perioadă de câteva luni.

Dozele minime necesare de estrogeni pentru prevenirea osteoporozei sunt:

- etinilestradiol 0,015 – 0,025 mg/zi;
- estrogeni conjugaţi 0,625 mg/zi;
- 17-β-estradiol:
  - per os 2 mg/zi;
  - transdermic (Estraderm TTS) 0,05 – 0,1 mg/zi.

Aceste doze de estrogeni realizează o concentraţie plasmatică de 80 pg/ml estradiol, concentraţie similară celei din viaţa reproductivă a femeii, ceea ce îi conferă protecţie osoasă.

Administrarea continuă sau secvenţială a estrogenoterapiei (cu oprirea tratamentului timp de 4-7 zile în funcţie de specialitatea farmaceutică) depinde de opţiunea pacientei de a avea hemoragie de privaţie hormonală lunară sau amenoree.

Administrarea discontinuă a hormonilor (din ziua 1-25 a fiecărei luni în asociere sau nu cu un progestativ între ziua 14-25 a lunii) se recomandă la pacientele care preferă sângerarea de privare hormonală; ea survine de obicei după 2-3 zile de la întreruperea tratamentului. Administrarea continuă a estrogenoterapiei este indicată bolnavelor care optează pentru amenoree.

Posibilitatea administrării secvenţiale sau continue a terapiei de substituţie estrogenice permite adaptarea efectului farmacologic dorit pentru satisfacerea fiecărei paciente. Foarte importantă pentru practică este *reevaluarea periodică* (la intervale de 3-6 luni) *a tratamentului estrogenic* pentru a decide, împreună cu pacienta, dacă doreşte să menţină medicaţia, în funcţie de beneficiul obţinut şi de riscurile care pot surveni.

2.4. MODULATORII SELECTIVI AI RECEPTORILOR ESTROGENICI (SERM)

2.4.1. Definiţie

Modulatorii selectivi ai receptorilor estrogenici (SERM), reprezintă o nouă clasă farmacologică de *agenţi antiosteoclastici,* utilizaţi pentru profilaxia şi tratamentul osteoporozei din postmenopauză.

Aceşti compuşi cu structură chimică apropiată, se leagă de receptorii estrogenici cu o afinitate echivalentă cu cea a estradiolului şi exercită asupra lor, în funcţie de ţesut, efecte agoniste sau antagoniste selective, având utilizări terapeutice diferite.

2.4.2. Clasificare

În funcţie de momentul apariţiei în terapeutică şi de utilizările clinice actuale distingem două grupe de compuşi SERM:

- medicamente de generaţia I:
  - *clomifen,* utilizat în ginecologie pentru tratamentul sterilităţii prin anovulaţie sau disovulaţie;
  - *tamoxifen,* folosit în oncologie pentru tratamentul cancerului de sân, datorită efectului său antiestrogenic evident la nivelul ţesutului mamar.
- medicamente de generaţia II-a:
  - *raloxifen,* singurul compus din grupul SERM omologat până în prezent pentru prevenirea şi tratamentul osteoporozei postmenopauză.

RALOXIFEN

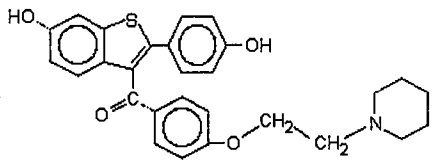


Fig. X.7. Structura chimică a raloxifenului

Fcin.

Raloxifenul prezintă următoarele proprietăţi farmacocinetice:

- *absorbţie* rapidă după administrarea orală;
- *distribuţie* largă în organe; legare puternică de proteinele plasmatice (>95%);
- *metabolizare:* raloxifenul suferă o biotransformare hepatică intensă prin glucuronoconjugare în cursul primului pasaj hepatic, rezultând următorii metaboliţi: raloxifen-4'-glucuronid, raloxifen-6-glucuronid şi raloxifen-4',6-glucuronid;
- *excreţie:* cea mai mare parte a dozei de raloxifen şi a metaboliţilor glucuronici este excretată în 5 zile, mai ales prin fecale şi în proporţie redusă prin urină.

Fdin.

Raloxifenul se comportă ca agonist-antagonist selectiv al receptorilor estrogenici, în funcţie de ţesut.

MODULATORII SELECTIVI AI RECEPTORILOR ESTROGENICI (SERM)

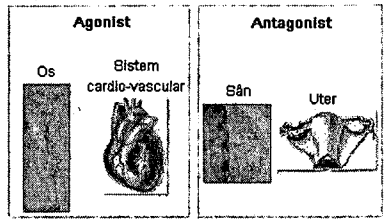


Fig. X.8. Raloxifenul. Sensul acţiunii, în funcţie de ţesut.

Astfel, raloxifenul funcţionează ca un *agonist es-trogenic asupra ţesutului osos,* unde îşi exercită efectul antiresorbtiv (mai ales la nivelul coloanei vertebrale) şi *al sistemului cardiovascular* putând avea un efect benefic asupra sănătăţii cordului ca urmare a diminuării titrului de colesterol total şi LDL.

În acelaşi timp, *raloxifenul* acţionează ca un *antiestrogenic, la nivelul ţesutului mamar şi al endometrului,* reducând riscul cancerului de sân şi al carcinomului uterin (fig. nr. X.8).

Acţiunile biologice ale raloxifenului, ca şi ale estrogenilor sunt mediate prin afinitatea lor puternică de cuplare la receptorii estrogenici localizaţi în diverse ţesuturi (tabelul X.7.).

TABELUL X.7.

Proprietăţile agoniste sau antagoniste la nivelul receptorilor estrogenici ale raloxifenului, tamoxifenului şi 17-β-estradiolului în diverse ţesuturi

	Raloxifen	*Tamoxifen*	*17-β-estradiol*
Ţesut osos	Agonist	Agonist	Agonist
Sistem cardio vascular	Agonist	Agonist	Agonist
Glanda mamară	antagonist	antagonist	Agonist
Endometru	antagonist	Agonist parţial	Agonist

Administat în mod continuu pe o perioadă de mai mulţi ani, în doză de 60 mg/zi raloxifenul:

- *creşte densitatea minerală osoasă la nivelul coloanei lombare, încetineşte turnover-ul osos* (acest efect este mai puţin marcat faţă de cel al estrogenilor) şi *previne pierderea de masă osoasă* la nivelul extremităţii superioare a femurului şi al scheletului în ansamblu;

- *reduce semnificativ riscul tasărilor şi fracturilor vertebrale* (cu 50% riscul primei fracturi vertebrale şi cu 30% riscul recidivei unei noi fracturi);
- *la nivelul sânului,* raloxifenul are *efect antiestrogenic,* asemănător tamoxifenului, de aceea nu produce stare de disconfort şi tensiune mamară;
- *la nivel uterin,* spre deosebire de estrogeni, *raloxifenul nu are un efect stimulant la nivelul endometrului,* deci nu determină hiperplazie endometrială sau sângerări vaginale şi nu creşte riscul de carcinom uterin (din acest considerent femeile în postmenopauză, cu uter intact nu au nevoie să utilizeze un progestativ pe perioada administrării raloxifenului);
- *efecte asupra metabolismului lipidic şi riscului cardiac:* raloxifenul determină o *diminuare* importantă a *titrului colesterolului total* şi a *lipoproteinelor cu densitate scăzută* (LDL), fără a modifica semnificativ concentraţia trigliceridelor şi a HDL;
- *raloxifenul nu ameliorează simpromele urogenitale şi manifestările vasomotorii asociate deficitului estrogenic de la menopauză* (uneori chiar poate accentua bufeurile de căldură şi transpiraţiile nocturne specifice acestei perioade).

Ftox.

Raloxifenul este în general un medicament bine tolerat de către organism.

Rareori au fost semnalate:

- *bufeuri de căldură,* mai ales în primele luni de la iniţierea medicaţiei;
- *crampe musculare la nivelul gambelor,* de intensitate uşoară sau moderată (nu s-a constatat însă nici o legătură între apariţia acestora şi riscul tromboembolismului venos);
- *edeme periferice;*
- *o uşoară scădere a numărului de plachete;*
- *tromboembolismul venos* este efectul advers cel mai redutabil al raloxifenului (pentru diminuarea riscului tromboembolic se recomandă oprirea tratamentului cu raloxifen cu minim 72 de ore înaintea unei intervenţii chirurgicale şi reluarea medicaţiei numai după mobilizarea pacientei).

Fepid.

Raloxifenul este contraindicat în următoarele situaţii clinice:

- episod actual sau recent de accident tromboembolic venos;
- imobilizare prelungită la pat;
- insuficienţa hepatică şi renală severă;
- hipersensibiliate la raloxifen.

Fter.

Deoarece reduce pierderea de masă osoasă şi riscul fracturar, *raloxifenul este recomandat pentru prevenirea şi tratamentul osteoporozei din postmenopauză.*

El poate reprezenta o *medicaţie de primă intenţie* (alături de bifosfonaţi) sau o *alternativă a terapiei hormonale de substituţie,* pentru prevenţia şi tratamentul fracturilor vertebrale de origine non-traumatică, la femeile aflate în postmenopauză.

Fgraf.

Doza de raloxifen recomandată este de *60 mg/zi,* priză unică administrată oral, în orice moment al zile, nelegat de orarul meselor, pe o perioadă de câţiva ani. Pentru femeile a căror dietă alimentară este săracă în calciu, în cursul tratamentului cu raloxifen se recomandă asocierea unui aport suplimentar de calciu şi vitamina D.

2.5. CALCITONINA

2.5.1. Baze fiziologice

Calcitonina, este un hormon peptidic endogen secretat de sistemul celulelor C parafoliculare localizate în principal în glanda tiroidă şi în măsură mai mică în timus şi paratiroide.

Biosinteza şi secreţia de calcitonină este reglată de concentraţia plasmatică a calciului: un nivel ridicat al calcemiei se asociază cu eliberarea crescută de calcitonină şi invers. Când nivelul plasmatic al calciului este normal, secreţia zilnică de calcitonină variază între 0,015-0,03 mg/zi.

Catecolaminele, glucagonul, gastrina şi colecistokinina pot de asemenea stimula secreţia de calcitonină.

Cea mai veche calcitonină folosită în terapeutică a fost varianta de provenienţă porcină a hormonului (calcitonina extrasă din tiroida de porc).

În prezent, se utilizează preparate sintetice de calcitonine, fie de etiologie umană (dozate în miligrame) fie calcitonina de somon (dozată în U.I.). Aceasta din urmă este cea mai activă variantă de calcitonină având o *acţiune antirezorbtivă osoasă* de 30-50 ori mai puternică decât calcitonina umană. Motivele principale ale bioactivităţii sale înalte la nivelul organismului uman par să fie determinate de stabilitatea fizico-chimică mai mare şi de stabilitatea biologică a compusului: rată mai lentă a clearance-lui metabolic, afinitate mai mare pentru receptorii situaţi la nivelul osteoclastelor şi biotransformării în metaboliţi activi.

Fdin.

Administrată intranazal sau parenteral calcitonina prezintă:

- *Efect antirezorbtiv osos*

Calcitonina este un *hormon hipocalcemiant* care *diminuă rezorbţia osoasă prin inhibarea activităţii osteoclastelor.*

La nivelul osteoclastelor se găsesc numeroşi receptori specifici pentru calcitonină; acţionând asupra acestor receptori, calcitonina exercită la nivelul osului două tipuri de efecte:

- *efect acut, de inhibare a osteolizei,* ca urmare a diminuării mobilizării osteoclastelor către suprafeţele de rezorbţie osoasă, ceea ce determină normalizarea turnover-ului osos;
- *efect cronic,* de reducere progresivă a numărului de osteoclaste.

Calcitonina determină o stabilizare a conţinutului mineral osos sau chiar un câştig de masă osoasă, mai ales la nivelul coloanei vertebrale, diminuînd cu aproximativ 35% riscul apariţiei noilor fracturi vertebrale la femeile aflate în menopauză care au avut deja în antecedente cel puţin o fractură non-traumatică vertebrală. Ameliorarea densităţii minerale osoase lombare începe să devină evidentă după un interval de 6-8 luni, fapt care reduce semnificativ riscul fracturar.

- *Efect analgezic,* diminuînd durerea acută, de mişcare şi de repaus, care se asociază frecvent unei fracturi recente. Ea permite reducerea necesarului de analgezice clasice la pacientele cu osteoporoză postmenopauză, care prezintă fracturi vertebrale însoţite de dureri vii, rapid invalidante şi la bolnavii cu metastaze osoase sau boală Paget.

Ftox.

Calcitonina este în general un medicament bine suportat de către majoritatea pacienţilor.

Efectele secundare cele mai frecvent semnalate în cursul administrării parenterale sau nazale a acestui compus sunt:

- *tulburări gastro-intestinale* tranzitorii, manifestate mai ales prin greaţă sau vărsături; ele survin la aproximativ 10% din bolnavi după 30-60 de minute de la injectarea i.v. a calcitoninei şi pot fi atenuate prin administrarea prealabilă a unui antiemetic sau a unui preparat antihistaminic H_1;

- *hipersensibilitate cutanată* însoţită de congestia feţei (în 5% din cazuri) şi erupţii cutanate pruriginoase mai ales de tip urticariform;
- *uscarea, iritarea sau sângerări la nivelul mucoasei nazale* (ele pot fi diminuate prin folosirea alternativă a narinelor).

Toleranţa la calcitonină (diminuarea graduală a răspunsului terapeutic faţă de acest compus) care survine după administrarea prelungită (peste 2 ani) a hormonului la aproximativ 30% din cazuri, este atribuită mai multor factori: dezvoltarea de anticorpi anticalcitonină, intervenţiei fenomenului de „down regulation" la nivelul receptorilor osteoclastici pentru calcitonină sau unei stări de hiperparatiroidism reactiv.

Fepid.

Calcitonina este contraindicată la pacienţii cu:

- *hipersensibilitate* cunoscută la acest compus;
- *sarcină şi perioada de alăptare.*

Fter.

Calcitonina este un compus antirezorbtiv osos eficient în afecţiunile în care procesul de remodelare osoasă este mult crescut. Ea este recomandată în următoarele situaţii clinice:

- *tratamentul osteoporozei postmenopauză*

Administrată pe termen lung (1-5 ani), calcitonina diminuă în proporţie redusă procesul de rezorbţie osoasă (între 5 şi 20%) şi creşte relativ modest densitatea minerală osoasă, mai ales la nivel lombar (8%).

În urma evaluării raportului beneficiu/cost (prea scumpă pentru eficacitatea antirezorbtivă osoasă limitată) *calcitonina* este considerată în prezent, un *tratament de a treia alternativă* după alte grupe de medicamente antiosteoporotice (bifosfonaţii, raloxifen sau estrogeni), care sunt mai eficiente şi mai ieftine.

- *tratamentul de a doua sau a treia alternativă al osteoporozei senile şi a osteoporozei induse de glucocorticoizi*
- *tratamentul de primă alegere în durerile asociate fracturilor vertebrale recente*

După administrarea intranazală a unei doze zilnice de 200 U.I. de calcitonină de somon, durerea cauzată de tasările vertebrale generate de osteoporoză este semnificativ redusă într-un interval de aproximativ 7 zile.

- *boala Paget*

Administrată iniţial în doză de 1-4 U.I./kg$_c$/zi timp de 20-30 de zile, apoi 50-100 U.I. de 3 ori/săptămână, timp de câteva luni, calcitonina ameliorează marcat starea generală a pacientului, diminuă durerile osoase şi riscul fracturar survenit în această afecţiune.

- *hipercalcemii de etiologie variată* (intoxicaţie cu vitamina D, hiperparatiroidism, metastaze osoase, mielom multiplu, etc.).

Fgraf.

Calcitonina umană (cibacalcin), dozată în miligrame se administrează exclusiv parenteral (s.c., i.m. sau i.v.) în 2-3 prize/săptămână.

Calcitonina de somon (miacalcic), dozată în U.I. este disponibilă sub două forme farmaceutice: cu administrare parenterală (s.c. sau i.m.) în doză de 100 U.I./zi sau sub formă de spray nazal 200 U.I./24 ore.

Calea de administrare intranazală a calcitoninei diminuă disconfortul administrării injectabile, îmbunătăţind aderenţa pacienţilor pentru terapia pe termen lung şi determină totodată o scădere a costurilor.

Doza recomandată este de 200 U.I./zi, alternând narinele în fiecare zi pentru a evita apariţia manifestărilor dezagreabile ale calcitoninei asupra mucoasei nazale.

În tabelul următor sunt prezentate medicamentele antiresorbtive osoase cu inconvenientele şi avantajele lor terapeutice.

TABELUL X.8.

Aspecte comparative ale medicaţiei antiosteoporotice

Medicament antiosteoporotic	*Avantaje*	*Inconveniente*	*Indicaţii preferenţiale*
Bifosfonaţii	*Efect antiresorbtiv la nivel vertebral şi periferic rapid şi remanent;* aderenţă terapeutică bună (mai ales pentru comprimatul săptămânal)	*Nesemnificative:* efecte digestive devenite foarte discrete pentru comprimatul cu administrare săptămânală	- *femei cu risc crescut de fracturi osteoporotice* sau care au deja o fractură de cauză nontraumatică; - *osteoporoză la bărbaţi;* - prevenţia osteoporozei cortizonice
Terepia hormonală de substituţie (THS)	*Efect antiresorbtiv osos la nivel vertrebal şi periferic; prevenirea efectelor secundare ale menopauzei* (bufeuri, transpiraţii nocturne, uscarea mucoasei vaginale, menţinerea troficităţii tegumantare). Reducerea riscului cancerului de colon	*Creşterea riscului de cancer mamar, accident tromboembolic,* sângerări vaginale sau senzaţia de tensiune mamară	*Tulburări perimenopauză.* dorinţa de menţinere a vieţii sexuale; *prevenirea osteoporozei postmenopauză*
SERM (Raloxifen)	*Efect antiresorbtiv vertrebal.* Reducerea riscului de cancer mamar	*Fără efect antiresorbtiv osos la nivel periferic*	*Femei în postmenopauză cu risc crescut de osteoporoză şi antecedente familiale de cancer mamar*
CALCITONINA	*Efect analgezic* asociat efectului antiosteoclastic	*Efect antirezorbtiv osos modest*	Dureri acute asociate fracturilor osteoporotice recente

3. MEDICAŢIA OBEZITĂŢII

3.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE ŞI FARMACODINAMICE

3.1.1. Baze fiziopatologice

Obezitatea este o afecţiune caracterizată prin creşterea greutăţii corporale pe seama ţesutului adipos, evidenţiată printr-o valoare a indicelui de masă corporală (IMC) peste 30 kg/m^2 (+20% în raport cu greutatea ideală).

Etiopatogenia obezităţii este multifactorială, implicând: factori genetici, de mediu şi comportamentali. Obezitatea rezultă în majoritatea cazurilor din dezechilibrul energetic produs fie prin creşterea aportului (ingestia de alimente cu valoare calorică mare, bogate în grăsimi) fie prin reducerea consumului energetic (metabolism bazal scăzut, sedentarism). Atunci când aportul alimentar depăşeşte cheltuielile energetice, surplusul de calorii este stocat în ţesutul adipos, iar dacă situaţia se prelungeşte în timp, apare obezitatea.

Balanţa energetică este asigurată de raportul dintre două sisteme: *sistemul controlat* (periferic) şi *sistemul de control* (central), ambele cu puternic determinism genetic. Componentele implicate în sistemul controlat, periferic sunt reprezentate de:

- *celulele adipoase şi leptină* (hormon secretat în ţesutul adipos, care acţionează asupra receptorilor hipotalamici *determinând stimularea centrului saţietăţii*);
- *nervul vag* – releul de transmisie a semnalelor de la tractul digestiv spre SNC;
- *semnalele metabolice;* reglarea pe termen lung a comportamentului alimentar (intervalul dintre mese) este determinată de factori metabolici: glicemie, concentraţia acizilor graşi şi cea a aminoacizilor – scăderea concentraţiei acestora duce la dezinhibiţia şi activarea centrului foamei.

Componentele implicate în acest sistem transmit semnale aferente, dinspre periferie spre SNC, privind deficitul/surplusul de hrană sau privind modificările în rata utilizării energiei (ex. în cursul efortului fizic).

În creier se cunosc trei centrii importanţi, care prelucrează informaţia despre hrană şi corelarea ei cu greutatea corporală:

- *centrul de integrare a informaţiei vagale,* localizat în porţiunea posterioară a creierului (nucleul tractului solitar);
- *centrul saţietăţii,* în hipotalamus;
- *centrul foamei,* la nivelul nucleului paraventricular.

Toţi aceşti centri se află sub influenţa unor substanţe (*monoamine* şi *peptide*) ce acţionează ca neuromodulatori ai aportului alimentar şi ai consumului energetic. Dintre peptidele neuromodulatoare, neuropeptidul Y (NPY) este unul dintre cei mai importanţi stimulatori ai ingestiei calorice şi de carbohidraţi.

În funcţie de dispoziţia ţesutului adipos se disting trei forme de obezitate:

- *obezitatea androidă,* în care acumularea ţesutului adipos se produce predominent în jumătatea superioară a corpului; ea afectează mai frecvent bărbaţii şi se asociază deseori cu diabetul zaharat, hiperlipoproteinemii, hiperuricemie, hipertensiune arterială şi boală coronariană;
- *obezitatea abdominală,* care face parte din sindromul X-metabolic şi se asociază de asemenea cu diabetul zaharat, cu HTA şi cardiopatia ischemică;
- *obezitatea ginoidă,* cu acumulare predominentă a ţesutului adipos în jumătatea inferioară a corpului; afectează mai frecvent femeile şi se asociază deseori cu boala varicoasă şi cu artrozele.

Dincolo de aspectul estetic, obezitatea generează numeroase complicaţii: tulburări respiratorii, hipertensiune arterială, boală coronariană, dereglări metabolice (diabet zaharat de tip 2, dislipidemii), boală artrozică, etc.

Utilizarea *terapiei medicamentoase în obezitate este o problemă controversată* din cauza acţiunii lor modeste (mai ales pe termen lung) asupra reducerii ponderale, al costului ridicat şi al efectelor adverse.

De aceea, tratamentul medicamentos în obezitate trebuie utilizat sub supraveghere medicală şi inclus într-un program complex, care asociază regimul alimentar hipocaloric şi practicarea regulată a unei activităţi fizice.

3.1.2. Definiţie

Anorexigenele sunt medicamente care reduc senzaţia de foame sau prelungesc senzaţia de saţietate şi sunt utilizate în tratamentul obezităţii pentru diminuarea progresivă a excesului ponderal.

3.1.3. Clasificare

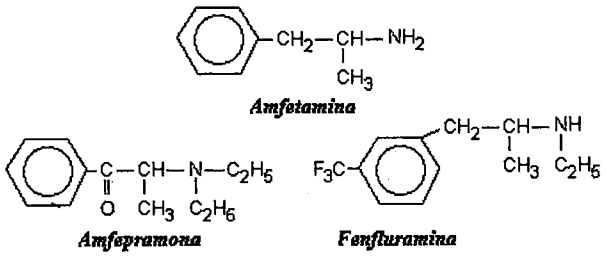


Fig. X.9. Structura chimică a unor anorexigene

În funcţie de mecanismul de acţiune, anorexigenele se împart în două grupe

A. Medicamente cu acţiune centrală (derivaţi de amfetamină):

1. amfepramona

2. anorexigene serotoninergige: fenfluramina, dexfenfluramina, sibutramina

(a se vedea şi la Secţiunea I: Stimulante ale SNC)

B. Medicamente ce blochează digestia şi absorbţia lipidelor: orlistatul

3.2. ANOREXIGENE DOPAMINERGICE

Sunt medicamente cu acţiune anorexigenă puternică, care determină pierderea în greutate în principal prin diminuarea apetitului şi în mod accesoriu prin creşterea cheltuielilor energetice.

AMFEPRAMONA

Fdin.

Amfepramona are acţiune:

- *anorexigenă marcată:* inhibă senzaţia de foame, blocând centrul foamei, prin eliberarea de dopamină şi activarea receptorilor D2dopaminergici;
- *psihostimulantă moderată;*
- *simpaticomimetică circulatorie scăzută* (creşte frecvenţa cardiacă şi valorile TA).

Ftox.

- *tulburări neuropsihice:* insomnie, tremor în extremităţi, iritabilitate, vertij, euforie urmată uneori de dispoziţie depresivă;
- *toleranţă,* după 6-8 săptămâni de tratament;
- *potenţial de farmacodependenţă psihică;*
- *tulburări cardio-vasculare:* tahicardie, palpitaţii, creşteri ale valorilor TA, dureri precordiale;
- *incidenţă crescută de hipertensiune pulmonară* cu evoluţie potenţial letală;
- *anomalii valvulare cardiace* depistate echocardiografic;
- *uscarea mucoasei bucale, tulburări sexuale, trombocitopenii.*

Fepid.

- sarcină, alăptare, copii;
- hipertiroidism;
- glaucom;
- HTA severă, boală coronariană.

Fter.

- tratament adjuvant al dietei hipocalorice la pacienţii cu obezitate.

Fgraf.

Amfepramona se administrează oral, 2x25 mg/zi (doza maximă 75 mg/zi). Ultima administrare se face cu minim 4 ore înainte de culcare. Durata tratamentului va fi de 4-6 săptămâni (maxim 3 luni).

3.3. ANOREXIGENE SEROTONINERGICE

Fdin.

Sunt anorexigene cu acţiune centrală, derivaţi ai amfetaminei, diferite de amfepramonă prin mecanismul lor de acţiune serotoninergic şi prin absenţa efectului psihostimulant. Aceşti compuşi anorexigeni *prelungesc senzaţia de saţietate* prin *stimularea centrului saţietăţii* din hipotalamus, ca urmare a eliberării de serotonină şi activării receptorilor de tip 5HT-2C.

Ftox.

- uscarea mucoasei bucale, greaţă, constipaţie;
- cefalee, depresie;

- tahicardie, palpitaţii (rar);
- cresc incidenţa hipertensiunii pulmonare;
- trombocitopenii.

Fepid.

- sarcină, alăptare, copii;
- antecedente de depresie;
- hipertensiune pulmonară.

Fter.

- ca tratament adjuvant al regimului hipocaloric la pacienţii cu obezitate, pe perioade scurte, 1-3 luni.

Fgraf.

Se administrează oral, două prize pe zi, dimineaţa şi seara, timp de 1-3 luni.

3.4. ANOREXIGENE CU ACŢIUNE PERIFERICĂ

ORLISTAT

Fdin.

Orlistatul inhibă lipaza pancreatică reducând astfel absorbţia lipidelor în intestinul subţire.

Ftox. şi Fepid.

- flatulenţă, steatoree;
- contraindicat în: sarcină, alăptare, copii, sindrom de malabsorbţie.

Fter.

Se recomandă în tratamentul obezităţii, totdeauna în asociere cu regim hipocaloric.

Fgraf.

Orlistatul se administrează oral, de 3 x 120 mg/zi, înaintea sau în timpul mesei. Durata maximă a tratamentului va fi de 2 ani.

4. MEDICAŢIA HIPERURICEMIILOR ŞI A GUTEI

4.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE ŞI FARMACODINAMICE

4.1.1. Baze fiziopatologice

Guta şi *hiperuricemiile* sunt stări patologice definite prin creşterea concentraţiei sangvine a acidului uric peste limitele normalului: 7 mg% la bărbaţi şi 6 mg% la femei. Această situaţie poate apare fie ca urmare a *creşterii producţiei de acid uric* (din cauza unor anomalii enzimatice sau secundar degradării crescute a acizilor nucleici celulari şi alimentari) fie *printr-un deficit de eliminare a acestuia* (excreţie renală şi intestinală insuficientă) sau, deseori din *combinaţia acestor două procese.*

Nu toate persoanele cu hiperuricemie dezvoltă în mod obligatoriu gută, apariţia acesteia din urmă fiind în mod direct corelată cu nivelul hiperuricemiei şi cu vechimea ei.

Acidul uric este o substanţă care rezultă parţial din degradarea acizilor nucleici alimentari dar mai ales, din sinteza şi ulterior degradarea acizilor nucleici din organism. El este ultimul produs de degradare a bazelor purinice; în cadrul ansamblului de reacţii catabolice care conduc

la obţinerea acidului uric, foarte importante rămân ultimele două etape, care implică prezenţa unei enzime: xantin-oxidaza.

Această enzimă transformă hipoxantina în xantină apoi xantina în acid uric (fig.X.10).

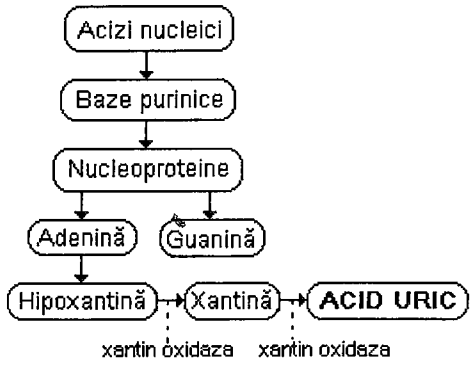


Fig. X.10. Formarea acidului uric

Acidul uric va fi ulterior eliminat din organism predominent pe cale renală şi în proporţie redusă pe cale digestivă. În cursul pasajului său renal, acidul uric este filtrat glomerular şi ulterior reabsorbit activ la diverse nivele tubulare (reabsorbţia tubulară a acidului uric este crescută de hipernatremie şi scăzută de salicilaţii administraţi în doze mari şi de probenecid).

Atunci când titrul acidului uric din organism creşte peste limita normalului, el poate precipita şi forma cristale de urat (predominent urat monosodic) depozitate în diverse ţesuturi.

Polinuclearele neutrofile şi mastocitele reperează aceste cristale de urat, străine organismului şi au tendinţa să le distrugă prin fagocitoză. În cursul fagocitozei, veziculele lizozomale ale polinuclearelor, fiind lezate de către cristalele de acid uric, eliberează enzime proteolitice care produc autodigestia fagocitelor. Pe de altă parte, mastocitele atrase de către cristalele de urat, vor elibera prostaglandine histamină şi leucotriene (degranulare mastocitară) cu rol proinflamator. Toţi aceşti factori conduc către crearea unei reacţii inflamatorii intense care va determina apariţia crizei de gută.

Hiperuricemia poate genera trei tipuri de probleme:

- *criza acută de gută,* care se manifestă sub formă de durere articulară foarte intensă, ce afectează preferenţial articulaţia metatarsofalangiană a halucelui şi este însoţită de tumefiere, eritem local şi hiperestezie cutanată; în absenţa tratamentului, episoadele artritice acute, survenite imprevizibil, tind să devină poliarticulare, mai intense şi mai durabile;
- *litiaza urinară urică,* responsabilă de apariţia colicilor renale;
- *tofii gutoşi,* asociaţi gutei netratate după aproximativ 10 ani de evoluţie a bolii; ei reprezintă acumularea tisulară a unor depozite (agregate) de urat monosodic, localizate la nivelul cartilajului articular, tendoanelor, membranei sinoviale şi a ţesuturilor moi. Deşi nedureroşi prin ei înşuşi, tofii gutoşi determină prin prezenţa lor diminuarea mobilităţii articulare precum şi deformarea articulaţiei afectate.

4.1.2. Clasificare

În funcţie de mecanismul de acţiune, medicamentele folosite în tratamentul actual al hiperuricemiilor şi gutei, se împart în următoarele grupe:

1) *Medicamente cu acţiune antiinflamatoare, eficiente în criza de gută,* care au drept obiectiv stoparea cât mai rapidă a atacului gutos şi prevenirea reapariţiei sale:
   - *colchicina, medicament de referinţă,* aproape specific al crizei de gută;
   - *unele AINS* (indometacin, ibuprofen, diclofenac, piroxicam, etc); ele reprezintă o alternativă terapeutică a colchicinei, în criza gutoasă.
2) *Medicamentele hipouricemiante:*
   - *agenţii uricoinhibitori,* care inhibă formarea acidului uric în organism: *alopurinol şi* acidul orotic.
   - *compuşii uricozurici* (uricoeliminatori), ce cresc eliminarea urinară a acidului uric: *probenecid, sulfinpirazona, benzbromarona.*
   - *uricolitice: urat-oxidaza*

Medicamentele hipouricemiante, alcătuiesc tratamentul de fond al gutei având drept scop controlul uricemiei, împiedicarea apariţiei complicaţiilor renale ale bolii şi a tofilor gutoşi.

4.2. MEDICAMENTE ACTIVE ÎN CRIZA DE GUTĂ

COLCHICINA

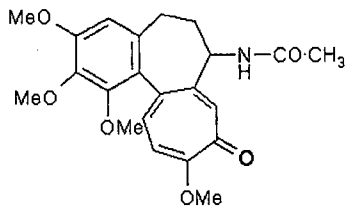


Fig. X.11. Structura chimică a colchicinei

Fcin.
- absorbţie digestivă rapidă;
- pic plasmatic atins după aprox. 30-120 minute de la ingestie;
- fixare tisulară largă (mucoasa digestivă, ficat, splină, rinichi); difuziune intraleucocitară;
- T 1/2 plasmatic scurt (1-1,5 ore);
- eliminare lentă, prin fecale (70%) şi în proporţie de 20-30% prin urină, mai ales sub formă nemetabolizată.

Fdin.

Administrată la bolnavii cu acces de gută, colchicina are *acţiune antiinflamatoare specifică puseului de artrită acută gutoasă.*

Ea blochează activitatea polinuclearelor neutrofile, inhibând polimerizarea tubulinei prin fixarea sa pe aceasta. Tubulina este o proteină ce intră în componenţa microtubulilor celulari, care sunt implicaţi în mai multe funcţii ale polinuclearelor, de exemplu diapedeză şi fagocitoză (fig. X.12).

Efectele antiinflamatoare ale colchicinei, la bolnavii cu gută se exercită prin:
- *inhibarea migrării leucocitelor spre teritoriul inflamat;*
- *reducerea fagocitării cristalelor de acid uric;*
- *deprimarea metabolismului polinuclearelor din zona inflamată;*
- *împiedicarea eliberării enzimelor lizozomale şi a mediatorilor proinflamatori.*

Colchicina nu are efect analgezic şi nu modifică valoarea uricemiei sau uricozuriei.

În afara acţiunii antiinflamatorii-antigutoase, colchicina are şi alte acţiuni, de obicei fără semnificaţie clinică:
- deprimă centrul respirator;
- stimulează peristaltismul intestinal favorizând apariţia diareei;

- produce vasoconstricţie cu creşterea valorilor tensiunii arteriale;
- scade temperatura corporală;
- potenţiază efectul deprimantelor centrale.

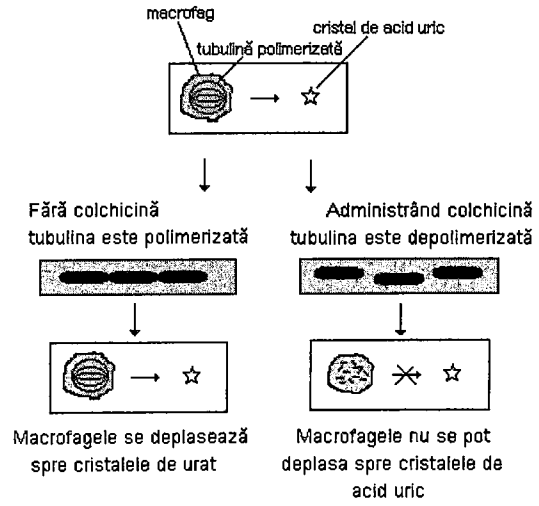


Fig. X.12. Mecanismul de acţiune al colchicinei

Ftox.

Efectele adverse ale colchicinei, chiar dacă este utilizată în doze terapeutice, nu sunt anodine. Astfel, au fost semnalate:
- *tulburări funcţionale digestive,* legate direct de posologie şi de susceptibilitatea individului; ele se manifestă prin: *greaţă, vărsături, dureri abdominale* colicative, *diaree* (ea poate constitui primul semn important de supradozaj, impunând oprirea tratamentului minim 3 zile);
- mai rar, pot apare:
  - accidente hematologice: leucopenie, neutropenie, agranulocitoză, anemie aplastică;
  - azoospermie, cicluri anovulatorii;
  - erupţii cutanate pruriginoase;
  - alopecie;
  - necroză locală, în caz de injectare paravenoasă.

Intoxicaţia acută cu colchicină se manifestă prin:
- *fenomene de gastroenterită severă:* vărsături, diaree hemoragică, dureri abdominale intense;
- *deshidratare rapidă, stare de şoc, anurie;*
- *deprimare respiratorie terminală,* precedată de *convulsii.*

Doza toxică de colchicină este de *10 mg/24 ore* iar *doza potenţial letală, de 40 mg/zi.*

Fepid.

Contraindicaţiile colchicinei sunt relativ limitate:
- insuficienţă renală avansată;
- afectare hepatică severă;
- sarcină (efect mutagen şi teratogen la animal);
- perioada de alăptare (trece în laptele matern şi poate provoca diaree la sugar);

- hemopatii maligne (tratamentul cu colchicină va fi strict supravegheat la orice bolnav aflat sub terapie citostatică).

Fter.

Colchicina este indicată în următoarele situaţii clinice:

- *tratamentul crizei de gută,* fiind considerată cel mai activ medicament în cursul puseului acut gutos.

După 8-12 ore de la administrarea colchicinei, durerea, redoarea articulară, tumefacţia şi eritemul local se reduc semnificativ şi dispar în decurs de 48-72 ore, la peste 90% din pacienţi. Răspunsul terapeutic rapid la colchicină (în maxim 72 ore) este un criteriu de diagnostic pentru etiologia gutoasă a artritei, nerezolvarea atacului în acest interval ridicând posibilitatea existenţei unei alte afecţiuni.

- *prevenirea crizei de gută.*

La bolnavii cu gută cronică, care prezintă atacuri gutoase recurente, colchicina este utilizată în scop profilactic pentru prevenirea declanşării unei noi crize, pe perioada iniţierii tratamentului pe termen lung cu un compus uricoinhibitor sau uricozuric.

- *alte indicaţii:*

- artrită acută la bolnavii cu sarcoidoză;
- sclerodermie;
- poliartrită reumatoidă (cazuri selecţionate); în toate aceste afecţiuni, eficacitatea terapeutică a colchicinei este mult mai redusă decât în cazul crizei de gută.

Fgraf.

Colchicina se administrează în mod obişnuit pe *cale orală;* injectarea intravenoasă este preferabilă doar în cursul accesului gutos, la pacienţii care prezintă intoleranţă digestivă faţă de acest compus.

Posologie:

a) *în criza acută de gută:*
   - *pe cale orală:*
     - *prima zi: 1 mg de 3 ori/zi* (dimineaţa, la prânz şi seara);
     - *ziua 2 şi 3: 1 mg de 2 ori/zi,* la interval de 12 ore;
     - *din ziua 4-a: 1 mg/24 ore,* seara
   - *pe cale i.v.:* doză unică de 1,5-2 mg, dizolvată extemporaneu în 30 ml ser fiziologic (soluţia se injectează lent i.v., în decurs de 20 minute pentru a evita apariţia unei aritmii cardiace).

b) *în profilaxia accesului gutos,* se recomandă administrarea a 0,5-1 mg de colchicină, în fiecare seară pe toată „perioada sensibilă": în cursul iniţierii terapiei cu un compus uricoinhibitor sau uricozuric şi înaintea unei intervenţii chirurgicale (care favorizează apariţia crizelor) la pacienţii cu gută cronică.

ANTIINFLAMATOARELE NESTEROIDIENE (AINS)

Datorită acţiunii lor antiinflamatorii, unii compuşi *AINS* (vezi capitolul medicaţia SNC) sunt medicamente eficiente *în cursul crizei acute de gută* şi constituie o *alternativă terapeutică* din ce în ce mai frecvent aleasă la pacienţii care prezintă intoleranţă digestivă la *colchicină.*

Efectul lor favorabil asupra artritei acute gutoase se datorează:

- *inhibării ciclooxigenazei şi împiedicării eliberării de prostaglandine, cu rol proinflamator;*
- *reducerii procesului de fagocitoză macrofagică a cristalelor de urați.*

Fgraf.

Cei mai recomandaţi compuşi AINS, la pacienţii cu criză acută de gută, sunt:

- *indometacina,* administrată oral, în doză iniţială de 50 mg la interval de 6 ore, în primele 24 de ore de la debutul crizei. În zilele următoare se continuă tratamentul administrând indometacină în doză de 75-100 mg/zi, timp de încă 6 zile.

- *ibuprofenul,* se administrează oral în doză de 800 mg/zi, fracţionat la interval de 6 ore până la liniştirea crizei (2-3 zile) apoi se continuă cu 400-600 mg/zi, în 2-3 prize, încă 5 zile.
- *naproxenul,* în doză de 250 mg de 3 ori/zi timp de 7 zile.

Fenilbutazona, în mod clasic considerată ca fiind compusul AINS cel mai eficient în criza gutoasă, datorită riscului hemoragic şi ulcerigen crescut, nu se mai recomandă în tratamentul acestei afecţiuni.

4.3. URICOINHIBITORII

Definiţie: Compuşii uricoinhibitori sunt medicamente care reduc uricemia prin inhibarea sintezei de acid uric în organism.

Reprezentanţi: inhibitorii xantin-oxidazei (alopurinol) şi acidul orotic.

ALOPURINOL

Fcin.

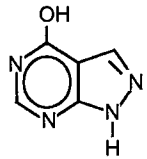


Fig. X.13. Structura chimică a alopurinolului

Alopurinolul are următoarele proprietăţi farmacocinetice:

- absorbţie digestivă rapidă şi importantă (80%);
- concentraţie plasmatică maximă atinsă în aproximativ 60-90 min. de la ingestie;
- biotransformare hepatică majoritară în *aloxantină* sau oxipurinol (metabolit activ). Deşi are o acţiune inhibitoare mai slabă asupra xantin-oxidazei, aloxantina persistă în organism un timp mai îndelungat decât alopurinolul (T 1/2 plasmatic 2-3 ore pentru alopurinol şi 18-30 ore pentru aloxantină) ceea ce permite administrarea medicamentului în priză unică;
- difuziune largă în ţesuturi (excepţie în ţesutul cerebral) atât alopurinolul cât şi metabolismul său activ;
- alopurinolul se elimină urinar sub formă neschimbată, în proporţie de aproximativ 20%; aloxantina se elimină prin urină lent, ca urmare a reabsorbţiei sale tubulare importante.

Fdin.

Alopurinolul este un compus de sinteză analog al hipoxantinei (precursor al acidului uric) al cărui *efect hipouricemiant* se datorează *inhibării xantin-oxidazei,* enzimă ce catalizează ultimele două etape ale catabolismului purinelor.

Inhibarea enzimei este atât competitivă, exercitată de medicament ca atare, cât şi necompetitivă, prin intermediul aloxantinei, (formarea acestui metabolit activ contribuie atât la prelungirea cât şi la potenţarea efectului hipouricemiant al alopurinolului).

Inhibarea biosintezei acidului uric, după administrarea alopurinolului conduce la diminuarea concentraţiei plasmatice a acestuia şi a excreţiei sale urinare. Scăzând uricemia, alopurinolul facilitează dizolvarea tofilor gutoşi, previne instalarea artritei gutoase cronice, inhibă formarea calculillor de acid uric, şi previne dezvoltarea nefropatiei gutoase.

Alopurinolul *inhibă citocromul* P_{450} şi este responsabil de apariţia unor interacţiuni medicamentoase cu semnificaţie clinică.

Ftox. şi Fepid.

Reacţiile adverse cele mai frecvent semnalate după administrarea de alopurinol sunt:

- *tulburări digestive:* epigastralgii, greaţă, diaree, a căror incidenţă creşte dacă medicamentul este administrat pe stomacul gol;

- *erupţii cutanate papuloeritematoase pruriginoase* (mai ales în cazul coadministrării amino-penicilinelor); ele impun oprirea tratamentului deoarece prevestesc instalarea unei dermatite exfoliative sau a sindromului Stevens-Johnson (rar).

Mai rar, pot apare:

- reacţii de hipersensibilitate (în orice moment al tratamentului) manifestate prin: febră, erupţii cutanate, adenopatii, artralgii, eozinofilie;
- depresie medulară;
- alopecie;
- ginecomastie;
- creşterea tranzitorie a transaminazelor (mai ales la alcoolici);
- cefalee, vertij.

Alopurinolul este contraindicat în:

- criza acută de gută;
- sarcină (efect teratogen la animal);
- perioada de alăptare;
- hipersensibilitate la acest compus;
- insuficienţă hepatică şi renală severă

Fter.

Alopurinolul este recomandat:

a) *în scop curativ* pentru tratamentul:
- gutei cronice tofacee;
- gută însoţită de complicaţii renale (nefropatie sau/şi litiază urică);
- stări de hiperuricemie primară simptomatică care nu pot fi rezolvate prin administrarea de uricozurice.

b) *în scop profilactic* pentru a preveni formarea calculozei uratice, la pacienţii cu hiperuricemie secundară:
- iatrogenă (după administrarea diureticelor tiazidice, furosemid, etambutol);
- sau survenită în cursul unor hemopatii maligne (leucemii, limfoame), mai ales la pacienţii (copii şi adulţi) trataţi cu citostatice.

Fgraf.

Medicaţia uricoinhibitoare nu va debuta niciodată în cursul accesului acut de artrită gutoasă (determină prelungirea acesteia prin mobilizarea cristalelor de urati din ţesuturi). Tratamentul cu alopurinol va fi iniţiat la distanţă de minim 15 zile de la liniştirea crizei de gută, sub protecţie de colchicină sau un compus AINS timp de câteva luni, pentru a evita declanşarea unui nou acces de gută.

La adult, doza medie zilnică (la care se ajunge progresiv) se administrează oral, după masă, în priză unică. Ea variază între 200-400 mg/zi, obiectivul urmărit fiind menţinerea uricemiei sub valoarea de 6 mg%.

La pacienţii cu insuficienţă renală cronică, se reduce posologia, proporţional cu diminuarea filtrării glomerulare.

La copiii cu hiperuricemie secundară unor afecţiuni maligne, doza uzuală recomandată este de 10-20 mg/kg$_c$/zi, în funcţie de vârstă.

În cursul tratamentului cu alopurinol se recomandă ingestia bogată de lichide pentru a asigura o diureză de 2-3 litri/zi.

Interacţiuni

Alopurinolul prezintă numeroase interacţiuni medicamentoase, unele cu semnificaţie clinică importantă (tabel X.9)

TABELUL X.9.

Alopurinol: interacţiuni medicamentoase

Alopurinol	*Medicament asociat*	*Efectul observat*	*Consecinţe practice*
Alopurinol	Probenecid, benzbromaronă	Uricozuricele cresc eliminarea urinară a aloxantinei	Scăderea eficacităţii uricoinhibitorii a alopurinolului
Alopurinol	Azatiopirină, 6-mercaptopurină	Alopurinolul reduce bioinactivarea chimioterapicelor anticanceroase	Reducerea dozei de citostatic cu 1/3-1/4 din doza obişnuită, pentru evitarea riscului toxic al acestora
Alopurinol	Ciclofosfamidă	Creşte riscul depresiei medulare	Monitorizarea terapiei
Alopurinol	Ampicilină	Risc crescut de rash cutanat	Alegerea unui antibiotic din altă clasă
Alopurinol	Clorpropamid	Creşte efectul hipoglicemiant al sulfamidei antidiabetice	Reducerea dozei de clorpropamid pentru evitarea hipoglicemiei
Alopurinol	Teofilină	Creşte C_{plasm} a teofilinei prin acumularea excesivă a unui metabolit activ al acesteia (1-metilxantina)	Diminuarea posologiei teofilinei
Alopurinol	Anticoagulante orale	Alopurinolul scade metabolizarea hepatică a anticoagulantelor orale	Monitorizarea terapiei anticoagulante pentru reducerea riscului hemoragic
Alopurinol	Vidarabină	Risc neurotoxic crescut	Asociere nerecomandată
Alopurinol	Sărurile de fier	Alopurinolul favorizează acumularea fierului în ficat	Asociere nerecomandată

ACIDUL OROTIC

Fgraf., Fdin.:

Acidul orotic inhibă formarea acidului inozinic, precursor al hipoxantinei şi are o eficacitate uricoinhibitorie mai redusă comparativ cu alopurinolul. Doza medie recomandată este de 3 g/zi, administrată oral, în 3 prize.

4.4. URICOZURICELE

Definiţie: *Uricozuricele* sau uricoeliminatoarele sunt *medicamente care cresc eliminarea urinară a acidului uric* prin inhibarea reabsorbţiei sale în tubul proximal renal.

Reprezentanţi: probenecid, sulfinpirazona şi benzbromarona.

PROBENECID

Fcin.

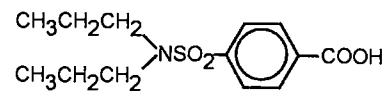


Fig. X.14. Structura chimică a probenecidului

- absorbţie digestivă bună după administrarea orală, $C_{plasm.max}$ fiind atinsă în 2-4 ore de la ingestia medicamentului;
- se leagă în proporţie mare de proteinele plasmatice (> 85%), mai ales de albumine;
- este secretat tubular şi reabsorbit în mare parte;
- epurarea se face predominent prin metabolizare, principalii metaboliţi fiind eliminaţi urinar;
- T 1/2 dozo-dependent variază între 4-8 ore.

Fdin.

Probenecidul este un compuns uricozuric care reduce uricemia prin creşterea eliminării urinare a acidului uric ca urmare a inhibării reabsorbţiei tubulare a acestuia.

Efectul uricozuric al probenecidului este mai redus şi mai scurt (12 ore) comparativ cu benzbromarona, iar acţiunea sa uricoeliminatoare diminuă semnificativ sau dispare când Cl_{cr} scade sub valoarea de 75 ml/min.

Administrat concomitent cu penicilina G, probenecidul întârzie eiminarea urinară a betalactaminei, ca urmare a inhibării excreţiei sale tubulare. Aceasta are drept rezultat creşterea nivelului plasmatic al antibioticului şi prelungirea efectului său antibacterian, fenomen care poate prezenta interes terapeutic în unele situaţii clinice.

Acţiunea uricozurică a probenecidului este diminuată de salicilaţi şi de diureticele tiazidice, asocierile dintre aceşti compuşi fiind nerecomandate.

La bolnavii cu gută cronică, în lunile iniţiale de tratament cu probenecid, incidenţa puseelor acute de artrită gutoasă poate creşte ca urmare a mobilizării depozitelor tisulare de acid uric (coadministrarea colchicinei sau a unui antiinflamator nesteroidian poate evita acest fenomen).

Ftox. şi Fepid.

Reacţiile adverse cele mai frecvent semnalate după administrarea probenecidului sunt:

- *tulburări digestive,* manifestate prin anorexie, *greaţă,* epigastralgii;
- erupţii cutanate;
- *risc de litiază urică şi colici renale* în cazul nerespectării creşterii progresive a posologiei, alcalinizării urinei şi hidratării necorespunzătoare a bolnavului;
- *riscul declanşării puseelor acute gutoase,* la debutul tratamentului, prin mobilizarea depozitelor tisulare de acid uric (se previn prin asociere de colchicină sau antiinflamator nesteroidian);
- anemie hemolitică, la pacienţii cu deficit de G_6PD.

Probenecidul este contraindicat în:

- criza acută de gută (lipsit de efect terapeutic);
- guta cronică însoţită de complicaţii renale (nefropatie gutoasă sau litiază urică);
- hiperuricemii prin supraproducţie de acid uric;
- hiperuricemii secundare hemopatiilor maligne;
- ulcer gastroduodenal evolutiv;
- insuficienţă renală (Cl_{cr} < 80 ml/min);
- deficit de G_6PD.

Fter.

Datorită riscului de cristalizare a acidului uric în căile urinare şi apariţiei litiazei urice însoţită de colici renale, terapia cu probenecid (sau alţi compuşi uricoeliminatori) va fi limitată doar pentru:

- tratamentul de fond al gutei cronice cu uraturie normală sau scăzută;
- stări de hiperuricemie simptomatică cu deficit de eliminare renală a acidului uric (uricozurie < 750 mg/24 ore), la pacienţii cu funcţie renală păstrată şi vârstă sub 60 de ani;
- adjuvant al penicilinoterapiei, la bolnavii cu endocardită bacteriană streptococică.

Fgraf.

Probenecidul (cp 500 mg) se administrează oral:

- *ca uricozuric:* iniţial 500 mg/zi în 2 prize timp de 1-2 săptămâni, apoi se continuă cu doza medie uzuală de 1-1,5 g/zi, repartizată în 2-3 prize/zi; doza maximă de probenecid, administrată la nevoie este de 3 g/zi;
- *ca adjuvant al penicilinei G,* pe toată perioada administrării antibioticului: 2 g/zi fracţionat la 6 ore (la adult) şi 500 mg –1 g/zi la copilul de peste 2 ani.

Interacţiuni

Probenecidul prezintă numeroase interacţiuni cu diverse substanţe medicamentoase sau compuşi folosiţi în scopul diagnosticării unor boli, datorită intervenţiei sale în procesul de secreţie tubulară (vezi tabelul nr.X.14).

SULFINPIRAZONA

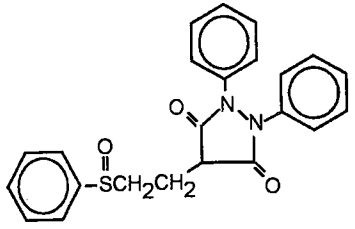


Fig. X.15. Structura chimică a sulfinpirazonei

Fcin.

- se absoarbe rapid şi aproape complet la nivel digestiv;
- se leagă în proporţie mare de albuminele plasmatice (> 95%);
- T 1/2 plasmatic este de 2-4 ore;
- este parţial metabolizată la nivel hepatic formând un metabolit activ (derivatul p-hidroxi) care are un timp de înjumătăţire de aproximativ o oră;
- se elimină urinar, sub formă neschimbată, în proporţie de 30-35%.

Fdin.

Metabolitul activ al fenilbutazonei, sulfinpirazona are o acţiune *uricozurică* puternică prin inhibarea reabsorbţiei tubulare a acidului uric. Efectul său uricoeliminator este de 4-5 ori mai puternic decât al probenecidului dar mai redus comparativ cu benzbromarona.

Alături de acţiunea uricozurică, sulfinpirazona are şi efect *antiagregant plachetar.*

Ftox. şi Fepid.

Sulfinpirazona este mai bine tolerată decât probenecidul.

Principalele sale reacţii adverse sunt:

- *fenomenele de iritaţie gastro-intestinală,* survenite la aproximativ 10-15% din pacienţi; ele pot evolua până la ulcer sau instalarea unei hemoragii digestive:
- reacţii alergice cutanate;
- risc mai ridicat de nefrolitiază urică comparativ cu probenecidul;
- risc de depresie medulară.

Sulfinpirazona este contraindicată în:

- sarcină;
- ulcerul gastroduodenal evolutiv;
- insuficienţa hepatică şi renală severă.

Fter.

Sulfinpirazona este recomandată în tratamentul de fond al gutei cronice tofacee, la pacienţii cu uricozurie scăzută şi funcţie renală neafectată.

Fgraf.

Tratamentul cu sulfinpirazonă, administrată oral se începe cu 50 mg de 2 ori pe zi, apoi se creşte lent posologia cu câte 100 mg la 1 lună până se ajunge la doza medie uzuală de 400 mg/zi. Pe această perioadă se asociază colchicină 1 mg/zi pentru a preveni apariţia unei crize acute gutoase.

Interacţiunile medicamentoase ale sulfinpirazonei sunt prezentate în tabelul X.10.

BENZBROMARONA

Fcin.

- absorbţie intestinală completă;
- se activează prin dehalogenare hepatică rezultând benzarona (metabolit activ);
- T1/2 este de 3 ore pentru benzbromaronă şi de 14 ore pentru benzaronă;
- se elimină predominent biliar şi în proporţie redusă (8%) prin urină.

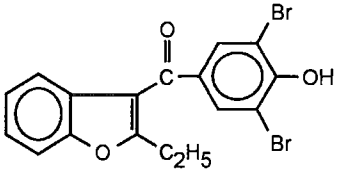


Fig. X.16. Structura chimică a benzbromaronei

Fdin.

Benzbromarona este un *uricozuric cu efect prelungit* timp de 24-48 de ore şi *puternic,* care induce rapid scăderea uricemiei, cu aproximativ 50-60% ca urmare a inhibării reabsorbţiei tubulare a acidului uric. Scăderea semnificativă a uricemiei după administrarea benzbromaronei crează un gradient de concentraţie între depozitele tisulare de urati şi plasmă, fapt care determină mobilizarea acestora şi declanşarea unor accese acute de gută (se previn prin coadministrarea colchicinei). Spre deosebire de celelalte uricoeliminatoare, benzbromarona îşi păstrează efectul uricozuric şi la pacienţii cu creatinină serică de peste 2 mg%, putând fi administrată şi la pacienţii cu insuficienţă renală.

Fter.

- tratamentul hiperuricemiei simptomatice şi a gutei cronice cu uricozurie normală sau scăzută.

Ftox.

Principalul efect nedorit al benzbromaronei este riscul de precipitare a uraților în căile urinare și dezvoltarea litiazei urice. Rareori au fost semnalate:

- diaree, la aproximativ 5% din bolnavi;
- reacții alergice cutanate (bromide);
- risc de declanșare a unor accese acute de gută, la începutul tratamentului, prin mobilizarea depozitelor tisulare de acid uric (fenomenul este diminuat prin asocierea colchicinei sau a indometacinei).

Fepid.

- sarcină;
- litiază urică sau uricozurie > 700 mg/24 ore;
- hiperuricemie secundară hemopatiilor maligne.

Interacțiunile medicamentoase ale uricozuricelor sunt prezentate în tabelul X.10.

TABELUL X.10.

Interacțiuni medicamentoase ale compușilor uricozurici

Medicament uricozuric	*Medicament asociat*	*Efectul observat*	*Consecința practică*
Probenecid	Penicilină G	Crește nivelul plasmatic al β-lactaminei	Efect terapeutic favorabil la pacienții cu endocardită bacteriană
Probenecid	Indometacin, metotrexat, sulfamide antidiabetice, derivați iodați	Probencidul scade eliminarea renală a medicamentelor asociate și le crește riscul toxic	Monitorizarea terapiei
Probenecid	Diuretice tiazidice	Diminuarea efectului uricozuric al probenecidului	Asociere nerecomandată
Probenecid Sulfinpirazonă	Aspirină	Reducerea efectului uricozuric	Alegerea unui alt antiinflamator
Probenecid Sulfinpirazonă	Sulfamide antidiabetice	Creșterea efectului hipoglicemiant	Reducerea dozei de sulfamidă antidiabetică pentru evitarea hipoglicemiei
Sulfinpirazonă Benzbromarona	Anticoagulante orale	Creșterea efectului farmacologic al antivit. K	Monitorizarea terapiei anticoagulante pentru reducerea riscului hemoragic

4.5. URICOLITICE

URATOXIDAZA

Fdin.

Preparată din Aspergillus flavus, *uratoxidaza* este o enzimă proteolitică care *reduce* în mod *rapid și prelungit* uricemia prin transformarea acidului uric în alantoină solubilă, ușor de eliminat urinar.

Ftox. și Fepid.

- *reacții alergice de toate tipurile:* erupții cutanate, bronhospasm, edem Quincke, șoc anafilactic (rar);
- *crize acute de gută* (se asociază cu colchicină la începutul tratamentului, pentru a le evita).

Uratoxidaza este contraindicată în:

- sarcină;
- hipersensibilitate cunoscută la produs.

Fter.

Se utilizează în tratamentul de urgență al hiperuricemiei severe și tranzitorii survenite în cursul:

- hemopatiilor maligne tratate cu citostatice;
- la bolnavii cu insuficiență renală care efectuează hemodializă (înaintea ședinței);
- gută severă tofacee.

Fgraf.

Uratoxidaza (f. 1 ml/1000 unit.) se administrează exclusiv în mediul intraspitalicesc, pe cale parenterală i.m. sau i.v., 1 f/zi 12 zile, apoi se continuă tratamentul cu hipouricemiante orale.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodsman A, Josse R et al. – Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. N Engl J Med 1997; 337: 382-387.
2. Bellosta S., Ferri N., Bernini F. et al. – Non-lipid-related Effects of Statins, Ann. Med. 2000, 32, 164-176
3. Berger J., Moller DE – The mechanism of action of PPARs, Annu. Med. Rev. 2002, 53, 409-435; cit. în Wikipedia, the free encyclopedia.
4. Cortet B. – Prise en charge therapeutique de l'osteoporose après 70 ans; Revue Medicale de Liege, 2001; 9: 23-27.
5. Cummings SR, Black DM, Thompson DE – Effects of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures; JAMA 1998, 280 (24): 2077-82.
6. Delmas P.D. – Biophosphonates in the treatment of bone diseases, N Engl J Med, 1996, 335, 1838-1847.
7. Dikerson L.M., Carek P.J. – Drug therapy for obesity, Am Fam Phys, 2000, 7, 2131-2143.
8. Goodman & Gilman's – The Pharmacological Basis of Therapeutics; Tenth Edition 2001.
9. Grodstein F, Rubin AM et coll, Postmenopausal hormone therapy and mortality, N Engl J Med 1997; 336; 1769-1775.
10. Hosking D, Chilvers CED, Christiansen C, RavonP. – Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age, N Engl J Med 1998; 338; 485-92.
11. Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E et al. – Prevention of nonvertebral fractures by alendronat; JAMA 1997; 277; 1159-64.
12. Katzung BG (ed) – Basic and clinical pharmacology, ed. VI-a, 522-535, Lange, Prentice Hall Int., London, 1995.
13. Larsen LM, Illingworth RD – Drug treatment of dyslipoproteinemia, Clin. N. Amer., 2001, 78.
14. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C et al – Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture; JAMA 2001; 285; 320-323.
15. Longstreth R, Grady D, Koepsell D et coll – Effects of estrogen or estrogen/progesteron regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women; JAMA 1995; 273; 199-208.
16. Marcelli C. – Prevention hormonale de l'osteoporose et risque de cancer du sein; Rev. Rhum. 2000; 67; 257-259.
17. Moulin M. – Pharmacologie; Ed. Masson Paris, 2002.
18. Olsson A.G. – Statin therapy and reduction in LDL-cholesterol, Am J of Cardiology, 2001, 87, 33-36.

19. Orcel P, Beaudrenil J. – Bisphosphonates et traitement de l'osteoporose; N Engl J Med 2001; 318 ; 818-821.
20. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P. – Alendronate for the treatment of osteoporosis in men; N Engl J Med 2000; 343; 604-10.
21. Rozenbaum H. – Pourquoi la menopause est-elle devenue un probleme de sante publique?; Therapie 1998; 53; 49-59.
22. Saag KG, Emkey R. – Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis; N Engl J Med 1998; 339; 292-9.
23. Sacks F. M., Pfeiffer K., Moje L. et al. – The Effect of Pravastatin on Coronary Events after Miocardial Infarction in Patients with Average Cholesterol Levels, The New Engl. J. of Med., 1996, 335, 1001-1009.
24. Saffer R., Ugalat P.S. – Cholesterol treatment guidelines update, Am Fam Phys, 2002, 65, 871-880.
25. Stroescu V. – Bazele farmacologice ale practicii medicale; Ed. VII-a, Editura Medicală, Bucureşti, 2001.
26. Tobert JA. – Efficacy and long term adverse effect pattern of lovastatin, Am L Cardiol, 2001, 62, 11.
27. Weinstein RS, Chen J, Powers CC et al. – Promotion of osteoclast survival and antagonism of bisphosphonate-induced osteoclast by glucocorticoids; J Clin Invest 2002; 109; 1041-1048.

XI. FARMACOLOGIA DEZECHILIBRELOR HIDROELECTROLITICE, ACIDO-BAZICE ŞI NUTRITIVE

Secţiunea

1. SUBSTITUENŢI DE VOLUM PLASMATIC

1.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE ŞI FARMACODINAMICE

1.1.1. Baze fiziopatologice

Reducerea volumului sanguin circulant (hipovolemia) şi a perfuziei tisulare pot apărea în diferite circumstanţe:

- pierderi de lichid prin hemoragie (intervenţii chirurgicale laborioase, accidente cu secţionare de vase sanguine mari, sarcini extrauterine rupte), plasmoragie (ocluzii intestinale, arsuri grave, şoc anafilactic), deshidratare (revărsate intrapleurale, intraperitoneale sau în lumenul organelor cavitare);
- scăderea primară sau secundară a eficienţei pompei cardiace (infarct miocardic, tulburări de ritm, tamponada cordului, embolii pulmonare);
- modificarea tonusului vasomotor (anestezie spinală, intoxicaţii, anafilaxie, terapie cu ganglioplegice);
- mecanisme complexe care includ şi alterarea utilizării tisulare a oxigenului (pneumonii, infecţii).

Cu excepţia unor şocuri cardiogene, hipovolemia reprezintă constanta patogenică a tuturor şocurilor. Şocul este un sindrom clinic plurietiologic caracterizat prin scăderea fluxului sanguin tisular sub un anumit nivel critic necesar desfăşurării normale a proceselor metabolice.

Reacţiile de apărare ale organismului încep printr-un mecanism nervos simpatic care conduce la inundarea organismului cu catecolamine. Catecolaminele în exces apărute ca urmare a stimulării axului hipofizo-suprarenalian şi hipertonia simpatică produc vasoconstricţie generalizată, inegală ca durată şi intensitate în diverse teritorii; are loc drenarea fluxului sanguin de la nivel renal, tegumente, musculatura scheletică, sistem portal (teritorii cu vasoconstricţie intensă), spre organele vitale – inimă şi creier. Concomitent se produc modificări la nivelul microcirculaţiei. Datorită spasmului sfincterelor precapilare arteriolare, postcapilare venulare şi a deschiderii şunturilor arterio-venoase, scade perfuzia capilară, cu grave consecinţe asupra metabolismului celular (anoxie hipovolemică); datorită scăderii presiunii hidrostatice intracapilare şi dominanţei presiunii coloid-osmotice are loc deplasarea lichidului interstiţial în capilare cu refacerea volumului plasmatic; dacă perfuzia deficitară se menţine, acidoza determinată de hipoxia celulară produce stagnarea sângelui în teritoriul capilar ceea ce accentuează hipovolemia şi reducerea perfuziei tisulare, agravând hipoxia şi acidoza (anoxie stagnantă); sângele stagnant în microcirculaţie este hipercoagulabil. Gravitatea sindromului clinic este direct proporţională cu volumul şi viteza pierderilor volemice.

1.1.2. Baze farmacodinamice

Administrarea pe cale intravenoasă a substituenţilor plasmatici pentru restabilirea volumului sanguin, în vederea menţinerii perfuziei tisulare şi a oxigenării, constituie tratamentul de urgenţă al hipovolemiei. Corectarea hipovolemiei se realizează sub stricta monitorizare a frecvenţei cardiace, a presiunii venoase centrale (PVC), a timpilor de coagulare, hematocritului, diurezei (menţinută la un nivel de cel puţin 0,5 cc/kg/oră) şi a modificărilor clinice. Doza, viteza de perfuzare şi durata tratamentului se aleg în funcţie de gradul depleţiei volemice. Dacă hematocritul scade sub 25-30% se vor administra sânge total sau masă eritrocitară.

1.1.2.1. Definiţie

Substituenţii de volum plasmatic sunt lichide folosite pentru a înlocui (compensa) temporar pierderea parţială de masă circulantă prin creşterea volumului compartimentului vascular. Ele se mai numesc lichide de înlocuire.

1.1.2.2. Clasificare

După dimensiunea particulelor şi structura chimică distingem:

- soluţii cristaloide (substituenţi micromoleculari) care conţin o concentraţie de sodiu similară cu a plasmei, traversează cu uşurinţă membrana capilară şi se distribuie rapid în compartimentul extracelular (soluţia de clorură de sodiu 0,9%, soluţii complexe Ringer, Hartman; prezentate în cap. 2.2);
- soluţii coloidale (substituenţi macromoleculari) – produse omologe de plasmă (soluţiile de albumină umană, soluţiile pasteurizate de proteine plasmatice), substituenţi coloidali de plasmă sau "plasma expanderi" (dextrani, hidroxietilamidon, polimeri polipeptidici pe bază de gelatină.

1.2. SOLUŢII COLOIDALE

1.2.1. Caracteristici generale

- suspensii de particule cu greutate moleculară suficient de mare pentru a exercita un efect coloid-osmotic util;
- presiune coloid osmotică şi vâscozitate asemănătoare cu a plasmei;
- nu determină toxicitate (posibilitatea eliminării prin excreţie sau metabolizare);
- persistă în circulaţia sanguină un timp suficient de lung;
- se administrează de obicei în volum egal cu cel al deficitului sanguin;
- nu induc reacţii pirogene sau alergice;
- pot fi sterilizate la autoclav fără să se degradeze;
- pot fi conservate timp îndelungat şi la temperaturi variate.

1.2.2. Clasificare

După sursa de origine distingem:

- coloizi preparaţi din sânge uman – plasma, plasma proaspătă îngheţată (fresh frozen plasma – FFP), plasma lichidă, plasma liofilizată (freeze dried plasma – FDP), soluţii de albumină;

- coloizi preparaţi din alte surse (de ex. cartilagiu bovin) – gelatinele (Gelofusine, Haemaccel), Dextran 40, 60, 70, hidroxietilamidon (HES).

1.2.3. Coloizi obţinuţi din sânge uman

SOLUŢII DE ALBUMINĂ

Proprietăţi fizico-chimice. Soluţii injectabile de albumină 5% (aproximativ izoosmotică cu plasma) sau 20% (hipertonă), clare sau uşor opalescente; capacitatea de fixare a apei este de 14 ml/g.

Farmacodinamie. Contribuie la refacerea volemiei; aport de albumină cu rol în menţinerea presiunii coloid-osmotice.

Farmacocinetică. T1/2 intravasculară este de 16 ore.

Farmacotoxicologie. *RA* rare: greaţă, vomă, hipersalivaţie, eritem, frison, febră, hiper/hipotensiune, tahi/bradicardie, şoc anafilactic (foarte rar). *Supradozare:* hipervolemie (la doze sau viteză de perfuzare prea mari).

Farmacoterapie. Tratament de urgenţă al şocului sau alte situaţii de refacere rapidă a volumului sanguin; stări de hipoproteinemie cu sau fără edeme; arsuri grave (prevenirea hemoconcentraţiei).

Farmacografie. *Soluţia 5%,* se administrează în perfuzie i.v., iniţial 500 ml, cu viteza de 5 ml/min, se repetă la nevoie (soluţia va fi încălzită la temperatura corpului). *Soluţia 20%,* maxim 200 ml cu o viteză de 1-2 ml/min.

Farmacoepidemiologie. *CI:* anemie severă, hipersensibilitate la produs, insuficienţă cardiacă decompensată, hiperhidratare, hipervolemie, EP, varice esofagiene, diateze hemoragice, insuficienţă renală (anurie). *Precauţii:* sarcină şi alăptare; bolnavi cu rezervă cardiacă mică sau hipertensivi (viteza perfuziei să nu depăşească 100 ml/oră); traumatisme (risc de sângerare). *Incompatibilităţi:* sânge/concentrat eritrocitar, alte substanţe medicamentoase.

1.2.4. Coloizi obţinuţi din alte surse

DEXTRANI

Structură chimică. Polimeri ai glucozei cu greutatea moleculară medie 40.000/70.000, obţinuţi prin hidroliza controlată din dextranul nativ, produs de bacteria Leuconostoc mesenteroides, pe un substrat de zaharoză.

Proprietăţi fizico-chimice. Se utilizează soluţii perfuzabile de dextran modificat 6% (în clorură de sodiu 0,9% cu pH între 5,1-5,7 sau glucoză 5% cu pH între 4,5-4,9) sau dextran sol. 10% (în clorură de sodiu 0,9% cu pH 4,5-5,6 sau glucoză 5%, cu pH între 4,4-5,7); capacitatea de fixare a apei este de 20-25 ml/g.

Farmacodinamie. Substituent polimeric de plasmă cu acţiune rapidă şi durată între 12-24 de ore; reface volemia, creşte presiunea arterială, debitul cardiac, PVC; reduce vâscozitatea sângelui, împiedică agregarea hematiilor (efect "antisludging"); mobilizează apa din compartimentul extravascular în cel intravascular (efect hiperoncotic); acţiune antitrombotică prin inhibarea agregării plachetare.

Farmacocinetică. În decurs de 24 de ore se degradează sau se elimină complet cu un ritm de 70 mg/kg corp; se elimină prin filtrare glomerulară: dextran 40 peste 70% în 24 de ore iar dextran 70 aproximativ 40%. O mică parte este metabolizată complet la CO_2 şi H_2O, prin oxidare lentă, în câteva săptămâni; moleculele de dextran nu trec prin placentă.

Farmacotoxicologie. *RA:* rar reacţii de hipersensibilitate: hiperemia feţei, urticarie, frison; foarte rar dispnee, bronhospasm, dureri articulare, hipotensiune, şoc.

Farmacoterapie. Hipovolemie prin hemoragii, traumatisme, arsuri întinse cu deshidratare şi hemoconcentraţie, şoc toxic sau septic; prevenirea şocului chirurgical; profilaxia complicaţiilor tromboembolice după intervenţii chirurgicale laborioase (vasculare, cardiace, plastice, etc.); hemodiluant în circulaţia extracorporeală.

Farmacografie. *Dextran 40*, se administrează în perfuzie i.v., 1000-1500 ml în primele 24 ore fără a depăşi 20 ml/kg; în şoc primii 500 ml se introduc repede, într-o oră; apoi cel mult 500 ml/zi (10 ml/kg/zi) maxim 5 zile; hematocritul să nu scadă sub 30% iar hemoglobina sub 20g/100 ml. *Dextran 70,* perfuzie i.v., 500-1000 ml maxim 20 ml/kg, în primele 24 ore, apoi cel mult 10 ml/kg/zi, maxim 5 zile; hemoglobina să nu scadă sub 10g/100 ml; dozele se stabilesc în funcţie de indicaţia terapeutică sub controlul PVC.

Farmacoepidemiologie. *CI:* trombocitopenie, hipofibrinogenemie, insuficienţă cardiacă gravă, insuficienţă renală severă cu oligoanurie alergie la dextran, edem pulmonar, hemoragii intracraniene. *Precauţii:* insuficienţă renală, policitemie; pentru prevenirea reacţiilor alergice grave se recomandă testarea prealabilă a sensibilităţii la dextrani cât şi determinarea grupei de sânge (interferă cu tiparea şi aglutinarea încrucişată a sângelui). *Incompatibilităţi:* dextran 40 şi 70 în soluţie glucozată nu se perfuzează în amestec cu sângele deoarece poate determina precipitarea globulinelor şi agregarea spontană a eritrocitelor. *Influenţarea testelor de laborator:* glucoza, bilirubina, uree, acid uric, creatinina, fier, proteine totale, timp de sângerare, VSH.

HIDROXIETILAMIDON

Structura chimică. Poli(0-2-hidroxietil)amidon un complex de molecule de amilopectină hidroxilată. Se utilizează polizaharidul cu masa moleculară 450.000.

Proprietăţi fizico-chimice. Soluţii perfuzabile 6% sau 10%, cu osmolaritate teoretică între 308-309 mOsmol/l şi pH cuprins între 4,0-7,0.

Farmacodinamie. Soluţia 6% are presiune coloid osmotică similară albuminei umane; perfuzată i.v. creşte volumul plasmatic; efectele de expansiune a volumului plasmatic şi de hemodiluţie depind de gradul şi tipul de substituţie, greutatea moleculară, concentraţia, doza şi viteza perfuziei; ameliorează circulaţia sanguină (scade hematocritul şi vâscozitatea plasmatică), precum şi hemodinamica şi transportul oxigenului; efectul durează aproximativ 24-36 de ore.

Farmacocinetică. După administrare i.v., moleculele mai mici decât pragul de eliminare renal (60000-70000 Da) sunt rapid excretate în urină, moleculele mai mari fiind metabolizate de α-amilaza plasmatică. La sfârşitul perfuziei i.v. 96-100% din doză se regăseşte în plasmă, valoare ce scade la aproximativ 70%, 50%, 30% şi 16% după 1, 3, 6, 12 ore de la terminarea administrării. După 24 de ore aproximativ 10% din doză este detectabilă în ser, 70% în urină.

Farmacotoxicologie. *RA*: foarte rar pot apărea reacţii anafilactice (reacţii cutanate, tahicardie, hipotensiune, greaţă, vărsături, şoc, bronhospasm, insuficienţă respiratorie şi cardiacă); scăderea timpului de coagulare şi creşterea timpului de sângerare. *Supradozare:* supraîncărcare circulatorie (doză şi/sau viteză prea mare de perfuzie).

Farmacoterapie. Tratamentul şi profilaxia hipovolemiei şi şocului (hemoragic, traumatic, septic, termic); realizarea hemodiluţiei terapeutice în tulburările microcirculaţiei periferice, cerebrale, retiniene, otice, placentare.

Farmacografie. *HAES-steril,* soluţie 6% sau 10% Poli(0-2-hidroxietil)amidon şi 0,9% clorură de sodiu se administrează în perfuzie i.v. în doză maximă de 33 ml/kg/zi; soluţia 10% doză maximă 20 ml/kg/zi. *Refortan,* doza maximă 33 ml/kg/zi, i.v.; *Voluven*, doza maximă i.v. este de 50 ml/kg/zi. Dozele zilnice obişnuite sunt cuprinse între 500-1000 ml. Viteza maximă a perfuziei pentru soluţiile menţionate este de 20 ml/kg/oră. Doza zilnică, viteza perfuziei şi durata tratamentului se stabilesc în funcţie de volumul de sânge pierdut şi de posibila hemoconcentraţie.

Farmacoepidemiologie. *CI:* insuficienţa cardiacă severă, insuficienţa renală (creatinină serică peste 2 mg/dl), coagulopatii severe, hipernatremie/hipercloremie severă, hiperhidratare, hemoragie intracraniană, pacienţi dializaţi, hipersensibilitate la produs; hematocrit sub 30%. *Precauţii:* testarea sensibilităţii la produs prin perfuzarea unei doze iniţiale de 10-20 ml lent; hidratare corespunzătoare în timpul tratamentului, precum şi monitorizarea parametrilor balanţei hidroelectrolitice; edem pulmonar, hepatite cronice grave, deficit de fibrinogen sau alte coagulopatii, hemodiluţie, sarcină şi alăptare, copii. *Influenţarea testelor de laborator:* poate creşte amilazemia.

POLIMERI PEPTIDICI PE BAZĂ DE GELATINĂ

Structura chimică. Gelatina este o proteină purificată obţinută prin hidroliza acidă/alcalină parţială a ţesuturilor animale care conţin colagen. Se utilizează polimerii polipeptidici, cu masa relativă de 30000-35000, obţinuţi din gelatina denaturată care formează o reţea datorită legării prin punţi de uree.

Farmacodinamie. Creşte volemia (prin cantitatea injectată şi prin atragerea apei din ţesuturi); efectele hemodinamice durează 24 ore; ameliorează microcirculaţia; determină aglutinarea hematiilor, creşterea VSH, scade proteinemia, corectează oliguria asociată şocului; nu este imunogenic şi nu induce formare de anticorpi; nu interferă cu procesul de coagulare sau cu grupele sanguine.

Farmacocinetică. Este hidrolizat enzimatic în proporţie mică de către peptidaze; se transformă în parte în proteine tisulare; T1/2 plasmatic este de 4-8 ore; se elimină neschimbat pe cale renală (complet la 48 ore) şi intestinal (nesemnificativ).

Farmacotoxicologie. *RA* rare: erupţii cutanate de tip alergic, hipotensiune, tahi/bradicardie, dispnee, greaţă, vărsături, diaree, foarte rar şoc anafilactic.

Farmacoterapie. Şoc hipovolemic, hemoragii acute, hemodializă, circulaţie extracorporeală, perfuzii de organe izolate.

Farmacografie. *Haemaccel* (sin. Marisang^{T}, Gelofusine^{R}, Plasmagel^{R}), sol. perf. 3,5% se administrează în perfuzie i.v.; cantitatea şi durata perfuziei se stabilesc în funcţie de volumul de sânge/plasmă pierdut; doza recomandată 500 ml în interval de o oră; se poate asocia cu hemostatice, analeptice, cardiotonice.

Farmacoepidemiologie. *CI:* hipersensibilitate la unii constituenţi; insuficienţa hepatică, renală, pericardită, pleurezie, normovolemie. *Precauţii:* insuficienţa cardiacă manifestă, hipertensiune, şoc cardiogen (monitorizare atentă). *Incompatibilităţi:* sânge sau plasmă.

2. SOLUŢII DE ELECTROLIŢI

2.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE ALE ECHLIBRULUI HIDROELECTROLITIC

2.1.1. Definiţie

Echilibrul hidroelectrolitic reprezintă menţinerea constantă a repartiţiei cantitative şi calitative a apei şi electroliţilor dizolvaţi în aceasta, între compartimentele fluide ale organismului.

2.1.2. Clasificarea tulburărilor hidrice

Alterări ale echilibrului hidroelectrolitic se produc în numeroase afecţiuni (renale, hepato-digestive, respiratorii, cardio-vasculare, modificări structurale şi funcţionale celulare) şi se datorează, de cele mai multe ori, dezechilibrului dintre aport şi pierderi. Datorită faptului că pierderile sau acumulările de apă nu sunt proporţionale cu cele de Na^+ apar modificări de osmolaritate ale sectorului extracelular ce influenţează volumul sectorului celular.

După modificările cantitative ale volumului sectorului extracelular se disting:
- deshidratare (pierderi hidrosaline);
- hiperhidratare (acumulări hidrosaline).

După raportul dintre apă şi Na^+ din lichidul pierdut:
- deshidratare hipotonă, hipertonă sau izotonă;
- hiperhidratare hipotonă, hipertonă sau izotonă.

2.1.2.1. Deshidratarea

Deficit de apă şi sare asociat cu alte modificări electrolitice (dezechilibru acido-bazic, deficit de K^+, etc.) ca urmare a tulburărilor de aport şi/sau ale eliminărilor hidrosaline, având drept consecinţă un bilanţ hidric negativ.

Se disting:
- deshidratare hipertonă sau hiperosmolară – proporţional se pierde mai multă apă decât Na^+ (aport hidric insuficient, pierderi digestive, renale, hipersudoraţie, febră);
- deshidratare hipotonă sau hipoosmolară – pierderi de Na^+ în exces faţă de pierderile de apă (afecţiuni renale, neurologice, insuficienţa corticosuprarenală, puncţii repetate pentru evacuarea transsudatelor pleurale sau peritoneale), sechestrarea de Na^+ în ţesuturi sau lichide transcelulare (inflamaţii exsudative pleurale sau peritoneale, arsuri, dilataţie gastrică acută), greşeli terapeutice (administrarea de diuretice);
- deshidratarea izotonă sau normoosmolară – pierderi de apă proporţionale cu cele de Na^+ (hemoragii acute grave, pancreatita acută, peritonite, arsuri, şoc caloric, vărsături incoercibile, diarei profuze, diuretice în cantităţi mari, transpiraţii abundente).

2.1.2.2. Hiperhidratarea

Sindrom caracterizat prin bilanţ hidric pozitiv asociat uneori cu retenţie salină.

Se disting:
- hiperhidratare hipertonă – predomină retenţia sodată în raport cu cea hidrică (ingestia de lichide hipertone, corticoterapie prelungită, sindrom Cushing);
- hiperhidratare izotonă (edemul) – acumulări de lichide izotone în compartimentul interstiţial fără modificarea volumului lichidului intracelular; edemele pot fi locale, regionale sau sistemice;
- hiperhidratare hipotonă (globală) – acumulările hidrosaline interesează sectorul extra- şi intracelular (ingestia masivă de soluţii hipoosmolare, injectarea unor cantităţi mari de seruri glucozate izo- sau hipotone, leziuni renale cronice, diabet insipid, ciroze, regim carenţat în sare, etc.

2.1.3. Clasificarea tulburărilor electrolitice

După variaţia concentraţiei ionilor implicaţi se disting:
- hiponatremia (sub 135 mmol/l) – raportul apă/sodiu creşte prin creşterea apei sau scăderea Na^+-ului în compartimentul extracelular;

- hipernatremia (peste 150 mmol/l) – raportul apă/sodiu scade prin reducerea apei totale şi/sau prin creşterea sodiului total;
- hipopotasemia (sub 3,5 mmol/l) – migrarea K^+-ului din lichidul extracelular (LEC) în lichidul intracelular (LIC); aport scăzut, pierderi digestive sau renale;
- hiperpotasemia (peste 5,5 mmol/l) – diminuarea excreţiei renale, migrarea potasiului din LIC în LEC;
- hipocloremia (sub 80-90 mmol/l) – pierderi digestive şi renale;
- hipercloremia (peste 110 mmol/l) – aport crescut, eliminare redusă, creşterea reabsorbţiei intestinale; însoţeşte acidozele metabolice şi hipernatremia;
- hipocalcemia (calciu ionic sub 1,0 mmol/l) – deficit de secreţie a parathormonului, neoplasm de prostată, sindrom de malabsorbţie, şoc toxic, chelatori de calciu, etc.;
- hipercalcemia (calciu ionic peste 1,2 mmol/l) – hiperparatiroidism, neoplasme osoase, hipervitaminoze A şi D, imobilizare prelungită;
- hipomagneziemia (sub 0,8 mmol/l) – aport scăzut, pierderi digestive şi renale;
- hipermagneziemia (peste 1,2 mmol/l) – insuficienţă renală, hiperparatiroidism.

2.2. SOLUŢII UTILIZATE PENTRU REECHILIBRAREA HIDROELECTROLITICĂ

CLORURĂ DE SODIU

Proprietăţi fizico-chimice. Clorura de sodiu: cristale incolore sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust sărat. Se folosesc soluţii perfuzabile 0,9% (izotone) şi injectabile 10% şi 20% (hipertone), sterile, apirogene, limpezi, incolore, inodore, gust sărat, pH = 5,5-7,0.

Farmacodinamie. Sodiu şi clor contribuie la menţinerea presiunii osmotice a lichidelor extracelulare; sub forma sistemelor tampon bicarbonat/acid carbonic, fosfat disodic/fosfat monosodic, Na^+ contribuie la menţinerea echilibrului acido-bazic al sângelui. Clorul, esenţial pentru menţinerea homeostaziei hidrice şi a balanţei acido-bazice.

Farmacocinetică. În principal sodiul este cation extracelular (135-147 mmol/l); concentraţia intracelulară – 10 mmol/l; gradientul de concentraţie între cele două compartimente este menţinut cu ajutorul Na-K-ATP-azei şi necesită consum energetic; se absoarbe în intestinul subţire; se elimină prin rinichi, nesemnificativ prin transpiraţie şi fecale.

Farmacotoxicologie. *RA:* hipernatremie, hipercloremie; diureză şi diaree osmotică. *Supradozare*: greaţă, vomă, cefalee, ameţeli, febră, diaree, crampe abdominale, hipotensiune, tahicardie, insuficienţă renală, edem periferic şi pulmonar, stop respirator, convulsii, comă şi moarte.

Farmacoterapie. Deshidratări izotone/hipotone prin pierdere de lichid extracelular (diureză excesivă, gastroenterite, arsuri, vărsături, pareze intestinale postoperatorii, diaree profuză, boala Addison); acidoza şi alcaloza metabolică; hiperkaliemie; solvent/diluant pentru electroliţi sau medicamente compatibile.

Farmacografie. *Clorura de sodiu,* sol. inj. fiole a 10% sau 20%, se administrează pe cale i.v. foarte lent, în doze funcţie de natremie şi greutatea corporală; sol. perf. 0,9%, se administrează în perfuzie i.v., în doză medie de 500-1000 ml/zi/70 kg cu o viteză de perfuzie de 180 pic/min., împreună cu 1-1,5 l soluţie de glucoză 5%. La copii mici se poate administra s.c. asociat cu hialuronidază. Dozele sunt stabilite în funcţie de vârstă, greutatea corporală, starea clinică, necesarul hidroelectrolitic.

Farmacoepidemiologie. *CI:* hiperhidratare, hipernatremie, hipokaliemie, acidoză. *Precauţii:* insuficienţă cardiacă sau renală gravă, edem pulmonar acut (EPA), hipertensiune arterială (HTA), preeclampsie. *Incompatibilităţi:* amfotericina B, carbenicilina, eritromicina, lactobionat.

SOLUȚIE PERFUZABILĂ DE CLORURĂ DE SODIU ȘI GLUCOZĂ

Proprietăți fizico-chimice. Soluție perfuzabilă sterilă, incoloră, apirogenă, limpede, ce conține doze echimolare de sodiu și clor, corespunzătoare concentrațiilor fiziologice din plasmă, și 5% glucoză; osmolaritate teoretică 586 mOsm/l; pH 3,5-5,5.

Farmacodinamie. Substituent hidroelectrolitic. Sodiul reglează mărimea spațiului extracelular; creșterea cantității de sodiu din organism determină scăderea conținutului de apă liberă din organism, independent de osmolaritatea plasmatică. Glucoza, cu o valoare calorică de aproximativ 4 kcal/g, este metabolizată de către toate țesuturile.

Farmacocinetică. Conținutul total de sodiu al organismului este de circa 80 mmol/kg (97% extracelular). Turn-over-ul zilnic este de circa 100-180 mmol (corespunzând la 1,5-2,5 mmol/kg). Rinichii sunt principalele organe care reglează echilibrul sodiului și al apei. Clorul este schimbat cu bicarbonatul în tubul contort proximal fiind implicat în reglarea echilibrului acido-bazic. Glucoza se distribuie în spațiul intravascular apoi este absorbită în spațiul intracelular. Prin glicoliză este metabolizată până la piruvat sau lactat; produșii finali ai oxidării complete sunt eliminați prin plămâni (dioxidul de carbon) și prin rinichi (apa). În condiții patologice (diabet zaharat) glucoza este eliminată și pe cale renală fiind depășită capacitatea maximă de reabsorbție tubulară (glicozurie).

Farmacotoxicologie. *RA:* hipernatremie și hiperpercloremie. *Supradozare:* se oprește perfuzia, se administrează diuretice monitorizând electroliții, se corectează dezechilibrele electrolitice și acido-bazice, insulină (la nevoie).

Farmacoterapie. Alcaloză hipocloremică, deshidratare hipotonă/izotonă, substrat energetic, vehicul pentru concentratele de electroliți și medicamentele compatibile.

Farmacografie. *Clorura de sodiu 0,9% și glucoză 5%*, sol. perf.; doza maximă recomandată este de 40 ml/kg/zi (2 g glucoză/kg/zi) cu un debit de 5 ml/kg/oră, respectiv 1,7 picături/kg/minut.

Farmacoepidemiologie. *CI:* hiperhidratare; hipokaliemie; deshidratare hipertonă. *Precauții:* hipernatremie, hipercloremie, insuficiență cardiacă, edeme generalizate, edem pulmonar, HTA, eclampsie, insuficiență renală gravă, în stările postoperatorii/posttraumatice și tulburări ale toleranței la glucoză.

SOLUȚIE PERFUZABILĂ DE CLORURĂ DE SODIU COMPUSĂ

Proprietăți fizico-chimice. Soluție perfuzabilă, sterilă și apirogenă, incoloră, fără miros, pH = 5,0-6,5, osmolaritate teoretică 309 mOsm/l (clorură de sodiu 8,6 g/l, clorură de calciu 0,5 g/l, clorură de potasiu 0,3 g/l).

Farmacodinamie. Reechilibrare hidroelectrolitică având o compoziție ionică similară cu a serului. Cationii de sodiu au rol în menținerea echilibrului hidric, anionii de clor rol în homeostazia hidrică și echilibrul acido-bazic, anionii de potasiu și de calciu, esențiali pentru funcțiile celulare și metabolice.

Farmacocinetică. Aproximativ 2/3 din doza administrată se distribuie în spațiul extracelular iar 1/3 intravascular, ceea ce justifică utilizarea în tratamentul de substituție a pierderilor lichidiene extracelulare.

Farmacotoxicologie. *RA:* hipernatremie. *Supradozare:* supraîncărcare lichidiană, hiperosmolaritate și acidoză metabolică (se reduce doza sau se întrerupe perfuzia; se administrează diuretice de tipul furosemid; în caz de oligurie/anurie - hemodializă sau dializă peritoneală).

Farmacoterapie. Deshidratări izotone/hipotone, înlocuirea lichidului intravascular pe termen scurt, pierderi de clor, alcaloză hipocloremică, vehicul/solvent pentru medicamente compatibile și electroliți.

Farmacografie. *Soluție Ringer*, se administrează în perfuzie i.v., în funcție de vârstă, greutate, stare clinică, necesar hidroelectrolitic. Doza maximă este de 40 ml/kg/zi, viteza maximă de perfuzie de 5-7,7 ml/kg/oră.

Farmacoepidemiologie. *CI:* hiperhidratare, hipercloremie, hiperkaliemie, hipercalcemie, hipernatremie; insuficiență cardiacă congestivă, edeme generalizate, edem pulmonar, HTA, eclampsie, insuficiență renală gravă. *Precauții:* insuficiență renală și predispoziție la hiperkaliemie; nu se administrează i.m. și nici în același dispozitiv de perfuzie cu sângele-risc de coagulare. *Interacțiuni medicamentoase:* diuretice care economisesc potasiu (amilorid, spironolactonă, triamteren) și săruri de potasiu. *Incompatibilități:* soluții ce conțin carbonați/fosfați anorganici (precipită).

SOLUȚIE PERFUZABILĂ DE CLORURĂ DE SODIU COMPUSĂ CU LACTAT DE SODIU

Proprietăți fizico-chimice. Soluția perfuzabilă Ringer lactat compusă (NaCl 6 g/l, $CaCl_2$ 0,5 g/l, KCl 0,3 g/l, $C_3H_6O_3$ 100% 4,02 g/l), sterilă, apirogenă, incoloră, fără miros, cu pH = 5,0-7,0 și osmolaritate teoretică 278 mOsm/l.

Farmacodinamie. Conține electroliți în concentrație similară cu cea din plasmă și se aseamănă cu lichidul extracelular, în care predomină ionii de Na^+ și Cl^-. Sodiul, rol în procesele bioelectrice și în funcția sistemelor enzimatice. Clorul, esențial pentru menținerea echilibrului acido-bazic și homeostazia lichidiană. Potasiul, rol în transmiterea nervoasă, contracția mușchiului cardiac, funcția renală, sinteza proteică și metabolismul hidrocarbonaților. Calciul, rol în coagulare, funcția miocardului, excitabilitatea musculară, metabolismul hidrocarbonaților. Lactatul, un precursor metabolic al bicarbonatului, principalul tampon extracelular.

Farmacocinetică. Primul spațiu reechilibrat este cel interstițial, aproximativ 2/3 din doza administrată se distribuie în spațiul extracelular iar 1/3 intravascular. Eficacitatea asupra hemodinamicii este de scurtă durată.

Farmacotoxicologie. *RA:* legate de conținutul în lactat – risc de alcaloză metabolică. *Supradozare.* Idem soluție Ringer.

Farmacoterapie. Tratament de substituție hidroelectrolitică în dezechilibre acido-bazice, acidoză metabolică ușoară (excepție acidoza lactică), deshidratări izo- sau hipotone, vehicul și solvent pentru medicamente compatibile și electroliți.

Farmacografie. *Soluție Ringer lactat* se administrează în perfuzie i.v., doza maximă este 40 ml/kg/zi iar viteza maximă de perfuzie este de 3 ml/kg/oră.

Farmacoepidemiologie. *CI:* hiperhidratare, hipercloremie, hiperkaliemie, hipernatremie, hipercalcemie; insuficiență cardiacă congestivă, edeme, HTA, eclampsie, insuficiență renală gravă; insuficiență hepatică; hiperlactacidemie; acidoză metabolică. *Precauții:* supraîncărcare circulatorie cu edem pulmonar îndeosebi la pacienții cu risc; poate provoca alcaloză metabolică datorită conținutului în lactat; insuficiență renală și risc de hiperkaliemie; nu se administrează i.m. *Interacțiuni medicamentoase:* digitalice, diuretice, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei. *Incompatibilități:* soluții ce conțin carbonați/fosfați anorganici (precipită); nu se administrează în același dispozitiv de perfuzie cu sângele (risc de coagulare).

CLORURĂ DE POTASIU

Proprietăți fizico-chimice. Clorura de potasiu se prezintă sub formă de cristale incolore sau pulbere cristalină albă, fără miros cu gust slab sărat. Se folosesc soluția injectabilă 10% și soluția perfuzabilă 7,45%, sterile, apirogene.

Farmacodinamie. Potasiul are rol plastic, intervenind în procesul de creştere; participă la glicogenogeneză, glicogenoliză şi sinteza proteinelor; intervine în transmiterea influxului nervos la nivelul sinapselor; indispensabil pentru funcţia miocardului; stimulează SNC. Clorul corectează alcaloza metabolică asociată frecvent hipokaliemiei.

Farmacocinetică. După injectarea i.v. potasiul marcat trece repede (câteva minute) din sânge în ţesuturi (ficat, muşchi, hematii, creier); se elimină în special pe cale urinară.

Farmacotoxicologie. *RA:* tromboză locală, durere/necroză la injectare paravenoasă; rar greaţă, diaree, dureri abdominale. *Supradozare:* tulburări neuromusculare, bradicardie, hipotensiune arterială, aritmii, modificări caracteristice EKG, acidoză extracelulară (tratament: scăderea aportului de potasiu, răşini schimbătoare de cationi - polistiren sulfonat, săruri de calciu şi sodiu, glucoză).

Farmacoterapie. Hipopotasemie (în tulburări digestive, vărsături, diaree), miastenie, comă diabetică.

Farmacografie. Dacă potasemia este sub 2,5 mEq/l şi electrocardiograma este normală se foloseşte o soluţie conţinând cel mult 30 mEq/l, cel mult 10 mEq/oră şi 100-150 mEq/zi timp de câteva zile. Dacă valorile potasemiei sunt mai mici de 2 mEq/l şi tulburările electrocardiografice impun tratament de urgenţă cu soluţie ce conţine până la 60 mEq/l, din care se introduc până la 40 mEq/oră până la 150 mEq/zi. Clorura de potasiu trebuie diluată în soluţie salină. La concentraţii peste 40 mEq/l, se recomandă introducerea soluţiei pe o venă centrală.

Farmacoepidemiologie. *CI*: hiperpotasemie, insuficienţă renală, boala Addison, diabet necontrolat. *Precauţii:* se administrează strict i.v. sub supraveghere EKG şi a ionogramei plasmatice; prudenţă la vârstnici. *Interacţiuni medicamentoase:* diuretice hiperkaliemiante (amilorid, triamteren, spironolactonă), inhibitori ai enzimei de conversie.

SOLUŢIE INJECTABILĂ DE SULFAT DE MAGNEZIU

Proprietăţi fizico-chimice. Sulfatul de magneziu este pulbere cristalină albă sau cristale incolore, fără miros, cu gust răcoritor, sărat şi amar. Se foloseşte soluţia injectabilă sterilă şi apirogenă, limpede, incoloră, fără miros, pH = 6,0-7,5.

Farmacodinamie. Spasmolitic, antianafilactic, anticonvulsivant şi sedativ.

Farmacocinetică. Se absoarbe repede şi se distribuie în tot organismul; se elimină renal (30-50%) şi prin fecale (50-70%); excreţia creşte după: corticosteroizi, diuretice, digitalice, laxative, contraceptive.

Farmacotoxicologie. *Supradozare:* congestia pielii, hipotensiune, senzaţie de sete, pierderea reflexelor, relaxare, paralizie musculară cu oprirea respiraţiei.

Farmacoterapie. Inhibitor al SNC în convulsii, eclampsie, tetanos; tahicardie paroxistică ventriculară rebelă la alte tratamente; extrasistole prin supradozaj digitalic; relaxarea uterului tetanizat; hipomagneziemie, spasmofilie; tulburări de irigaţie cerebrală, edem cerebral, encefalită, migrene; rinita fânului, edem Quincke, astm bronşic; febră şi frisoane după transfuzii; colici hepatice, intestinale, renale; tulburări de climacterium.

Farmacografie. *Sulfat de magneziu*, fiole a 10 ml sol. inj. 15%, 20%. Adulţi 1-3 fiole zilnic, i.v. lent; în cazuri grave (eclampsie, tetanos) 0,2 ml/kg corp la 3-4 ore; copii 0,2-0,3 ml/kg corp/zi, i.m.

Farmacoepidemiologie. *CI*: boala Addison, intoxicaţii cu barbiturice, insuficienţă renală. *Incompatibilităţi:* bicarbonat de sodiu, săruri de calciu, novobiocina, procaina.

SOLUŢIE INJECTABILĂ DE CLORURĂ DE CALCIU

Proprietăţi fizico-chimice. Clorura de calciu este pulbere cristalină, incoloră, fără miros, cu gust sărat-amărui şi arzător; peste 30°C se dizolvă în apa de cristalizare. Se foloseşte soluţia injectabilă sterilă, apoasă, limpede, incoloră, pH = 5,5-7,5.

Farmacodinamie. Antiinflamator, antialergic, antispastic, favorizează coagularea sanguină, intervine în metabolismul hidric şi permeabilitatea membranelor celulare.

Farmacotoxicologie. *RA:* tromboflebită (i.v); necroză (i.m., s.c.).

Farmacoterapie. Tetanie, spasmofilie, stări hemoragice, tuberculoze, sarcină, alăptare, pleurezii, hidrartroză, ascită, edem Quincke, urticarie, boala serului.

Farmacografie. *Clorura de calciu*, sol. inj. 10%, 20%, fiole a 10 ml se administrează i.v. lent 10 ml la adulţi, 5-10 ml la copii.

Farmacoepidemiologie. *CI:* insuficienţă renală gravă, nefrolitiază, hiperparatiroidie, hipercalcemie, hipervitaminoză D, plasmocitom, metastaze osoase.

GLUCONAT DE CALCIU

Structură chimică. Sarea de calciu a acidului D-gluconic cu o moleculă de apă.

Proprietăţi fizico-chimice. Gluconatul de calciu este pulbere sau granule albe, fără miros şi fără gust. Se foloseşte soluţia apoasă injectabilă 10%, sterilă, apirogenă.

Farmacodinamie. Recalcifiant, scade excitabilitatea neuromusculară şi relaxează musculatura netedă; antialergic şi antiinflamator.

Farmacotoxicologie. *RA:* greaţă, vomă, senzaţie de căldură, sudoraţie, paloarea feţei, hipotensiune arterială; administrat i.m. la copii mici determină necroze.

Farmacoterapie. Tetanie, hipocalcemie, spasmofilie, rahitism, hiperkaliemie gravă, hipermagneziemie, manifestări alergice acute, accidente anafilactice.

Farmacografie. *Gluconat de calciu*, sol. inj. 10%; la adulţi 5-10 ml zilnic, i.v. sau i.m. lent; tratamentul prelungit se face sub controlul calcemiei (nivelul plasmatic trebuie să fie peste 8 mg/100 ml); în convulsii hipocalcemice la nou-născuţi cu hipoparatiroidism se administrează i.v. lent, gluconat de calciu soluţie 5%, în doză de 300-500 mg/kg/zi.

Farmacoepidemiologie. *CI:* hipercalcemie, insuficienţă renală severă, hipercalciurie marcată, nefrocalcinoză, litiază renală calcică; nu se administrează în timpul tratamentului cu tonicardiace sau hiperexcitabilitate miocardică; prudenţă în hemoragii cerebrale recente. *Interacţiuni medicamentoase:* tetracicline, verapamil, potenţează efectul digitalei.

3. SOLUŢII ALCALINIZANTE ŞI ACIDIFIANTE

3.1. BAZELE FIZIOPATOLOGICE ALE ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC

Procesele biologice depind de concentraţia ionilor de hidrogen (H^+) din mediu, viaţa fiind posibilă la concentraţii între $2x10^{-8}$ molar (pH=7,7) şi $1x10^{-7}$ molar (pH=7,0). În cazul lichidelor extracelulare valorile situate între pH 7,35-7,40 sunt considerate în limite fiziologice.

Menţinerea între aceste limite a concentraţiei ionilor de hidrogen se face prin: procese fiziologice care generează H^+ (catabolismul incomplet al biomoleculelor care conţin C, O şi H, catabolismul complet al biomoleculelor care conţin şi alţi constituenţi în afară de C, O şi H, metabolismul intermediar ce include hidroliza ATP, respiraţia celulară, reducerea coenzimelor nicotinamidice) şi mecanisme care reduc concentraţia de H^+ în lichidul extracelular (mecanisme fizico-chimice reprezentate de sisteme tampon şi mecanisme biologice în care un rol esenţial au plămânii şi rinichii).

Acidoza şi alcaloza sunt tulburări ale homeostaziei acido-bazice care, necompensate sau netratate, pot determina acidemie (pH-ul sângelui arterial sub 7,36) sau alcaliemie (pH-ul peste 7,44). Perturbările echilibrului acido-bazic se analizează în funcţie de modificările raportului $[HCO_3^-]/pCO_2$.

Se disting două categorii primare de acidoze şi alcaloze: respiratorii sau metabolice.

Acidozele şi alcalozele respiratorii se caracterizează prin tulburări ce apar ca o consecinţă a creşterii sau scăderii pCO_2 arterial.

Acidozele şi alcalozele metabolice se caracterizează prin modificările primare ale concentraţiei bicarbonatului arterial, în sensul scăderii sau creşterii acestuia.

În tulburările acido-bazice de cauză respiratorie, mecanismele compensatorii se realizează la nivel renal prin reglarea reabsorbţiei bicarbonaţilor, în sensul creşterii concentraţiei de bicarbonaţi (în acidoză) şi în sensul limitării reabsorbţiei bicarbonaţilor şi scăderii concentraţiei lor în sânge (în alcaloză). Reacţiile compensatorii pot corecta parţial sau total valorile pH-ului dar până la corectarea anomaliei primare, $[HCO_3^-]$ şi pCO_2 rămân anormale.

În tulburările echilibrului acido-bazic de cauză metabolică, mecanismele compensatorii se exercită la nivelul plămânilor afectând pCO_2 care se modifică în acelaşi sens cu bicarbonatul (scade în acidoză, creşte în alcaloză).

Clasificarea tulburărilor acido-bazice:

În funcţie de modificările primare, mărimea şi durata răspunsului compensator:

- acidoza respiratorie – consecinţa retenţiei CO_2 care determină creşterea concentraţiei acidului carbonic şi scăderea pH-ului arterial (boli pulmonare, deprimarea SNC, EPA, boli neuromusculare şi ale cutiei toracice). Se disting acidoză respiratorie acută (compensată de sistemele tampon) şi acidoză respiratorie cronică (compensată prin excreţia renală a ionului de hidrogen);
- alcaloza respiratorie – consecinţa scăderii CO_2 ceea ce determină creşterea pH-ului arterial. Se disting alcaloză respiratorie acută (compensată de sistemele tampon) şi alcaloză respiratorie cronică (compensată iniţial prin excreţia renală a bicarbonatului apoi prin retenţia renală a ionului de hidrogen);
- acidoza metabolică – consecinţa scăderii concentraţiei plasmatice a ionului bicarbonat, pH-ul plasmatic scăzând sub 7,35; scăderea excreţiei H^+ (uremie, acidoză tubulară renală distală, hipoaldosteronism), creşterea producţiei H^+ (ingestia de acizi potenţiali, anomalii metabolice – acidoză lactică sau acidocetoză diabetică), pierderi de bicarbonat (gastrointestinale sau renale). După deficitul anionic se disting acidoze metabolice cu deficit anionic normal (pierderi de bicarbonat, insuficienţa regenerării bicarbonatului, săruri acidifiante) şi acidoze metabolice cu deficit anionic crescut (reducerea excreţiei acizilor organici, insuficienţa renală);
- alcaloza metabolică – creşterea pH-ului peste 7,45 şi a concentraţiei serice a bicarbonatului peste 26 mmol/l (pierderi renale sau gastrice de acid clorhidric, exces de mineralocorticoizi, pierderi de sare, hipercalcemia, ingestia de alcaline).

3.2. SOLUŢII ALCALINIZANTE

SOLUŢIA PERFUZABILĂ DE LACTAT DE SODIU

Proprietăţi fizico-chimice. Lactatul de sodiu este pulbere albă sau gălbuie, higroscopică, solubilă în apă. Se folosesc soluţii sterile, apirogene. Soluţia 1,72% (g/v) este izoosmotică cu serul. Soluţia 1/6 M conţine 1,87% sodiu (167 mEq/l), iar soluţia molară hipertonă conţine 11,2%; pH-ul soluţiilor este cuprins între 6-7,5.

Farmacodinamie. Sodiul creşte rezerva alcalină şi scade aciditatea urinii; efectul alcalinizant apare în 1-2 ore de la administrare.

Farmacocinetică. Efectul antiacidotic are o latenţă de 1-2 ore necesare biotransformării lactatului în bicarbonat.

Farmacoterapie. Coma diabetică; stări de acidoză.

Farmacografie. *Lactat de sodiu*, fiole a 20 ml cu soluţie 11,2% (=20 mEq sodiu şi 20 mEq lactat); soluţia se diluează aseptic cu 100 ml sol. glucoză 5% sterilă, soluţia finală fiind 1/6 M; se administrează i.v. 200-300 ml/oră, cel mult 60 ml/kg în acidoză, respectiv 30 ml/kg pentru alcalinizarea urinii.

Farmacoepidemiologie. *CI:* insuficienţă hepatică gravă, alcaloză.

BICARBONAT DE SODIU

Proprietăţi fizico-chimice. Bicarbonatul de sodiu este pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust sărat şi leşietic. Se folosesc soluţii perfuzabile 8,4% (1 mmol sau 1 mEq/ml) sterile, apirogene.

Farmacodinamie. Antiacid, alcalinizant sistemic.

Farmacotoxicologie. *RA:* supraîncărcare hidrosalină, edem pulmonar acut, hipertensiune arterială. *Supradozare:* crize de tetanie (scade concentraţia calciului ionic), hipokaliemie.

Farmacoterapie. Acidoză severă, acidoză metabolică cronică, alcalinizarea urinii în intoxicaţii cu acizi organici, salicilaţi, fenobarbital.

Farmacografie. *Bicarbonat de sodiu* sol. perf. 8,4%, se administrează în perfuzie i.v. doza în funcţie de examenele de laborator.

Farmacoepidemiologie. *CI:* alcaloză, insuficienţă renală cronică, insuficienţă cardiacă, edeme. *Incompatibilităţi:* ACTH, atropină, clorură/gluconat de calciu, clorpromazina, fenobarbital, insulina, kanamicina, lidocaina, meperidina, metadona, meticilina, morfina, noradrenalina, oxitetraciclina, papaverina, penicilina G, pentobarbital, procaina, promazina, streptomicina, sulfat de magneziu, tiopental, vit. B complex şi vit. C. *Influenţarea testelor de laborator.* Ser: cresc CO_2, sodiul; scad clorul şi potasiul. Urină: creşte fosfatul; scade calciul.

TROMETAMOL

Sin. Tham, Tris, Tromethamine.

Proprietăţi fizico-chimice. Are structură de aminoalcool cu capacitate alcalinizantă crescută. Se utilizează soluţii perfuzabile (3,66% trometamol şi 0,172% clorură de sodiu în apă distilată), sterile, apirogene.

Farmacodinamie. Acţiune tampon, antiacidotică.

Farmacocinetică. Repartizare în sectorul interstiţial şi intracelular; nu suferă biotransformări; 75% din doza administrată se elimină urinar în decurs de 8 ore.

Farmacotoxicologie. *RA:* iritarea peretelui venos, necroză locală, tromboflebită. *Supradozare:* deprimarea respiraţiei, hipoglicemie, hipokaliemie cu aritmii cardiace.

Farmacoterapie. Acidoză metabolică sau respiratorie (boli cardiovasculare, circulaţie extracorporală, în timpul transfuziilor, arsuri grave, edem cerebral sau pulmonar, acidoza diabetică sau renală); intoxicaţii acute cu barbiturice, salicilaţi şi alcool metilic, favorizând eliminarea renală.

Farmacografie. *Trometamol N*, sol. perf., se administrează în perfuzie lentă i.v., prin cateter, în doză de 8 ml/kg, în timp de minim 1-2 ore. Dacă nu se poate determina echilibrul acido-bazic sanguin se face tamponare standard cu Trometamol: la adulţi, doza este de 5-10 ml/kg/oră, în medie 500 ml/oră, doza zilnică 1000-2000 ml; la nou-născuţi, sugari şi copii este de 10-20 ml/kg/zi.

Farmacoepidemiologie. *CI:* insuficienţă respiratorie, cardiacă, renală, hipotensiune, hipoglicemie, alcaloză, gravide. *Precauţii:* monitorizarea ionogramei serice, a concentraţiei de bicarbonat, presiunii parţiale a CO_2 şi echilibrului acido-bazic; în insuficienţa renală – reducerea dozelor. *Interacţiuni medicamentoase:* antidiabetice orale – risc de hipoglicemie. *Incompatibilităţi:* idem bicarbonatul de sodiu.

3.3. SOLUȚII ACIDIFIANTE

CLORURA DE AMONIU

Proprietăți fizico-chimice. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust înțepător și sărat; ușor solubilă în apă; prin încălzire se volatilizează (1 g = 18,7 mEq clor). Se folosesc soluții perfuzabile 0,8% izotone.

Farmacodinamie. Acidifiant.

Farmacoterapie. Alcaloză, la bolnavi unde clorura de sodiu este contraindicată (stări edematoase), acidifierea urinii în unele intoxicații medicamentoase, diuretic, expectorant, stimulator al SNC.

Farmacografie. Se prescrie magistral *Clorura de amoniu*, sol. perf. care se administrează în perfuzie i.v., maxim 150 ml/oră.

Farmacoepidemiologie. *CI*: insuficiență hepatică și renală avansate, ciroză hepatică, epilepsie, acidoză. *Influențarea testelor de laborator:* crește clorul, scad potasiul și sodiul seric.

4. SOLUȚII ANTIAMONIACALE

4.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE ALE METABOLISMULUI AMONIACULUI ȘI UREEI

Produs al catabolismului proteinelor în ficat, mușchi, sistem nervos și rinichi, precum și al digestiei bacteriene în lumenul intestinal, amoniacul este transformat în uree la nivelul hepatocitului și eliminat prin rinichi și intestin. În condiții fiziologice concentrația plasmatică a amoniacului este foarte redusă, 0,01-0,02 mg/100 ml plasmă. Incapacitatea sistemelor fiziologice de a metaboliza și elimina întreaga cantitate de amoniac produsă în organism determină hiperamoniemie (peste 0,5 mg/ml). Amoniacul în exces în sânge și țesuturi este toxic, inducând depleția energetică a organismului prin scăderea sintezei și creșterea consumului de ATP.

Hepatopatiile dobândite/congenitale (defecte enzimatice) induc hiperamoniemie cu stări de vomă, ataxie, iritabilitate, letargie, întârziere mintală, ca urmare a leziunilor cerebrale. Medicația hipoamoniemiantă acționează fie prin scăderea producerii și absorbției amoniacului din intestin, fie prin detoxifierea amoniacului acumulat. În acest scop se folosesc produse medicamentoase ce se pot administra atât pe cale orală sau în clisme, cât și soluții injectabile i.v sau perfuzabile.

Dintre medicamentele ce se pot administra pe cale orală/clismă menționăm:

a) lactuloza (dizaharid sintetic) care prin degradare determină acidifierea conținutului colonic favorizând transformarea amoniacului toxic și absorbabil în ion de amoniu netoxic și neresorbabil; favorizează dezvoltarea florei intestinale zaharolitice în detrimentul celor proteolitice ducând la formarea unor cantități mici de amoniu;
b) neomicina (antibiotic aminoglicozidic) care acționează prin diminuarea florei intestinale și implicit a producerii amoniacului în colon.

4.2. SOLUȚII HIPOAMONIEMIANTE

ACID GLUTAMIC

Structură chimică. Este acid (+)-(S)-1-aminopropan-1,3-dicarboxilic.

Proprietăți fizico-chimice. Acidul glutamic se prezintă sub formă de cristale incolore sau pulbere cristalină albă, cu miros slab, cu gust acru. Se folosesc soluții injectabile sterile, apirogene.

Farmacodinamie. Detoxifiant, formează cu amoniacul glutamină; sistemul acid glutamic-glutamină este neurotonic, intervine în sinteza și utilizarea ATP-ului.

Farmacotoxicologie. *RA:* injectarea i.v. rapidă – salivație, congestie, vomă. *Supradozare:* sete, poliurie, polidipsie, deshidratare, hipotensiune arterială (în cazul unei hipercalcemii).

Farmacoterapie. Precoma/coma hepatică, hepatite toxice sau infecțioase grave, encefalopatie portală, surmenaj psihic, fatigabilitate, oligofrenie.

Farmacografie. *Multiglutin*, (sin. Glutarom, Glutaminol) sol. inj. fiole a 10 ml (ce conțin glutamat de sodiu 2,12 g, de potasiu 0,04 g, de calciu 0,0365 g) se administrează în perfuzie i.v., 5-10 fiole/zi, în 2-3 prize diluate în sol. glucozată izotonă.

Farmacoepidemiologie. *CI:* oligurie, insuficiență renală. *Prudență:* insuficiența suprarenală acută și cronică, ciroza hepatică, boli hepatice neasociate cu hiperamoniemie, sarcina și alăptarea.

ARGININĂ-SORBITOL SOLUȚIE PERFUZABILĂ

Proprietăți fizico-chimice. Se utilizează soluția perfuzabilă sterilă, apirogenă, cu clorhidrat de arginină 50 mg/ml și sorbitol 100 mg/ml.

Farmacodinamie. Arginina intervine în sinteza creatinei (cu rol în contracția musculară), a unor proteine plasmatice, a hemoglobinei; scade concentrația amoniacului în sânge; sorbitol, alcool polihidroxilic care se metabolizează în principal în ficat până la fructoză sau glucoză furnizând substrat energetic celulelor hepatice.

Farmacotoxicologie. *RA:* greață, vomă, cefalee, iritație venoasă locală, hiperpotasemie, acidoză lactică, hiperuricemie.

Farmacoterapie. Hiperamoniemie asociată comelor hepatice, icter sever virotic, hepatite cronice și ciroze, acidifiant în stările de alcaloză metabolică.

Farmacografie. *Arginină-sorbitol*, sol. perf. se administrează în perfuzie i.v., în doză de 10-20 ml/kg/24 ore cu un ritm de 40 pic/minut; doza zilnică 0,5-1 l soluție.

Farmacoepidemiologie. *CI:* insuficiență renală, anurie, acidoză metabolică, hipercloremie, intoleranță la fructoză.

5. SOLUȚII NUTRITIVE

5.1. CONSIDERAȚII GENERALE

Alimentația parenterală este indicată atât în condițiile opririi complete a alimentației enterale (alimentație parenterală totală), cât și pentru completarea regimului energetic și plastic (alimentație parenterală parțială).

Pentru evitarea complicațiilor metabolice, mecanice, infecțioase ce pot apărea, nutriția parenterală trebuie instituită progresiv și atent monitorizată. Dietele individuale trebuie să țină cont de necesarul energetic, proteic și de aminoacizi, de fluide, minerale și vitamine.

Dintre cauzele cele mai frecvente care impun alimentația parenterală menționăm: afectarea centrilor nervoși superiori (come, traumatisme cranio-cerebrale, procese expansive intracraniene, encefalopatii, tetanos), refuzul alimentării (psihoze), excluderea terapeutică a tubului digestiv sau tranzit intestinal oprit la diverse nivele (arsuri, stenoze, ileus), precum și alte cauze (peritonite, pancreatite, hemoragii digestive, anorexie, enterocolite, fistule digestive, rezecții de intestin, malabsorbție, diaree, vărsături, caşexie, stări febrile prelungite, amiloidoză, insuficiență renală acută și cronică).

Mecanismele prin care diferitele boli afectează necesarul de factori nutriționali sunt multiple: inducerea anorexiei, creșterea utilizării sau scăderea metabolismului factorilor nutritivi, malabsorbție, pierderi de factori nutritivi, hiperabsorbție, scăderea excreției.

5.2. BAZE FIZIOPATOLOGICE

Nevoile energetice necesare desfăşurării tuturor proceselor celulare sunt asigurate de substraturile exogene derivate din hrană. Afecţiunile acute sau cronice cresc necesarul de energie, proteine şi microelemente. Când aportul caloric este mai mare decât necesarul oxidativ imediat, substratul în exces este depozitat sub formă de lipide, proteine şi glicogen (faza anabolică). În timpul fazei catabolice (la 5-6 ore după masă) ficatul eliberează glucoza din glicogenul hepatic (glicogenoliză) şi menţine nivelul plasmatic al glucozei la un nivel de siguranţă pentru funcţia SNC (8-10 ore), perioadă protectivă ce se scurtează în afecţiunile severe; când rezervele glucidice sunt epuizate, precursorii pentru sinteza hepatică de glucoză (gluconeogeneza) sunt lactatul/piruvatul, aminoacizii (alanina şi glutamina) de la nivel muscular şi glicerolul eliberat din ţesutul adipos; sinteza proteică este redusă, rata metabolismului scade, masa musculară şi ţesutul adipos scad; catabolismul excesiv al aminoacizilor determină balanţa negativă a azotului din stările de deficit nutritiv; activarea lipazei, în ţesutul adipos, hidrolizează trigliceridele la acizi graşi cu lanţ lung şi glicerol; acizii graşi sunt utilizaţi direct sau oxidaţi în ficat la acid acetoacetic şi beta-hidroxibutiric; cetoacizii asigură substratul energetic pentru ţesuturile extrahepatice şi creier (străbat bariera hematoencefalică).

5.3. SOLUŢII PENTRU NUTRIŢIE ENTERALĂ ŞI PARENTERALĂ

5.3.1. Definiţie

Soluţii ce conţin substanţe aparţinând diferitelor tipuri de principii alimentare (glucide, aminoacizi, lipide, săruri minerale, vitamine) utilizate pentru nutriţie parenterală sau enterală.

5.3.2. Clasificare

După calea de administrare:
- soluţii pentru nutriţie parenterală – se administrează în perfuzie pe venă periferică sau centrală;
- soluţii pentru nutriţie enterală – se administrează pe sondă nazo-gastrică/jejunală.

După aportul de principii alimentare:
- soluţii pentru aport caloric;
- soluţii pentru aport de aminoacizi, vitamine şi oligoelemente.

5.3.3. Soluţii pentru nutriţie parenterală

GLUCOZA

Sin. Dextroză.

Structură chimică. $C_6H_{12}O_6$.Glucoza este D-(+)-glucopiranoză.

Proprietăţi fizico-chimice. Pulbere albă cristalină, fără miros, cu gust dulce, higroscopică, solubilă în apă. Cantitatea de energie eliberată de 1 g de glucide este de 4,1 kcal. Se folosesc soluţii apoase perfuzabile de glucoză 5%, 10% şi 20% şi soluţii apoase injectabile 33%, 40%, 50%; soluţia 5% (izotonă) – aport caloric de 200 cal/l; soluţiile hipertone au aport caloric mai mare, într-un volum hidric mai redus (de la 400 până la 1600 cal/l).

Farmacodinamie. Monozaharidă fiziologică reprezintă substrat energetic celular; soluţia izotonă creşte volemia şi combate deshidratarea; soluţia hipertonă injectată i.v. realizează deshidratare tisulară; concentraţia normală a glucozei în sânge 70-100 mg/dl; este metabolizată prin glicoliză cu formarea de piruvat şi lactat; folosită pentru sinteza glicogenului.

Farmacocinetică. Perfuzată i.v. se distribuie în toate compartimentele lichidiene, trecerea în spaţiul intracelular (unde este fosforilată şi transformată în piruvat/lactat) fiind reglată de insulină; în condiţii aerobe piruvatul este degradat la CO_2 şi H_2O; este filtrată şi reabsorbită tubular complet (capacitatea de reabsorbţie tubulară aproximativ 180 mg/100 ml); creşterea concentraţiei serice peste 180 mg/dl induce apariţia glicozuriei.

Farmacotoxicologie. *RA:* diureză osmotică (perfuzie rapidă); iritaţie, sclerozarea venei, tromboflebită locală (injectarea i.v a soluţiilor concentrate) şi necroză (injectarea paravenoasă). *Supradozare:* hiperglicemie, glicozurie, hiperosmolaritate, comă hiperglicemică/hiperosmolară, hiperhidratare, dereglări ale balanţei hidroelectrolitice.

Farmacoterapie. Stări de denutriţie, hipoglicemie, profilaxia şi tratamentul cetozei (denutriţi, diaree, vomă); soluţia izotonă: stări de deshidratare fără pierdere de electroliţi, solvent pentru medicamente; soluţiile hipertone reduc presiunea cerebrospinală şi edemul cerebral în delirium tremens şi intoxicaţia acută cu alcool.

Farmacografie. *Glucoză 5%,* sol. perf. se administrează i.v. în injecţii lente sau perfuzii cu debit constant lent, până la 1 l/zi, respectiv 550 ml/zi pentru soluţiile 33% şi 40% (cantitatea nu trebuie să depăşească 800-900 mg glucoză/kg/oră sau 300 ml din soluţia 20% pentru un adult de 70 kg); soluţiile 10 şi 15% se pot administra discontinuu pe venă periferică; soluţiile 20% şi peste se administrează numai pe cateter subclavicular sau jugular.

Farmacoepidemiologie. *CI:* hiperglicemie, hiperhidratare, şoc, coma hiperosmolară, insuficienţă cardiacă cu edeme, dezechilibre acido-bazice de cauză metabolică. *Precauţii:* tulburări ale toleranţei la glucoză (sub controlul glicemiei). *Incompatibilităţi în soluţie:* concentrate eritrocitare, soluţii de aminoacizi. *Influenţarea testelor de laborator:* scad acidul uric, acizii graşi liberi, calciul, clorul, fosfatul, potasiul, urea, VSH; cresc insulina, creatinina; în urină cresc acidul uric, insulina, osmolaritatea; scad estriolul, potasiul, 17-cetosteroizii.

FRUCTOZA

Sin. Levuloză.

Structură chimică. $C_6H_{12}O_6$.Fructoza este D-(-)-fructopiranoză.

Proprietăţi fizico-chimice. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust foarte dulce; foarte uşor solubilă în apă, solubilă în alcool, insolubilă în eter. Se utilizează soluţii apoase injectabile conţinând fructoză 20%.

Farmacodinamie. Monozaharidă asimilată şi metabolizată cu uşurinţă, participă la metabolismul glucidic chiar în absenţa insulinei, se transformă în glicogen, reface rezervele energetice, protejează proteinele de catabolizare.

Farmacocinetică. Metabolizare hepatică, parţial insulinoindependentă; toleranţa la fructoză nu se modifică în condiţii de stres.

Farmacotoxicologie. *RA:* la doze mari congestia feţei, epigastralgii, sudoraţie; în caz de intoleranţă poate induce hipoglicemie, leziuni hepatice şi renale; tromboflebită locală.

Farmacoterapie. Aport caloric prin alimentaţie parenterală în hepatite acute şi cronice, leziuni toxice hepatice.

Farmacografie. *Fructoză 20%,* sol. perf. se administrează în perfuzie i.v. lentă, cu debit constant, 2000-3000 ml/zi, fără a depăşi 0,8 g fructoză/kg/oră (6 g/kg/zi).

Farmacoepidemiologie. *CI:* intoleranţă la fructoză-sorbită, deficit de fructozo-1,6-difosfatază, hiperlactacidemie, intoxicaţie acută cu alcool metilic (favorizează oxidarea la formaldehidă). *Precauţii*: diabetici (se stabileşte toleranţa la fructoză); monitorizate glicemia, echilibrul hidroelectrolitic şi acido-bazic.

SORBITOL

Structură chimică. $C_6H_{14}O_6$. Hexaalcool derivat din glucoză prin hidrogenare.

Proprietăţi fizico-chimice. Sorbitol se prezintă sub formă de pulbere microcristalină albă, fără miros, cu gust slab dulce, uşor higroscopică. Se utilizează soluţia apoasă perfuzabilă de sorbitol 5%.

Farmacodinamie. Produs calorigen, anticetogen, hepatoprotector, bine tolerat de rinichi.

Farmacocinetică. Oxidat hepatic în prezenţa sorbitol-dehidrogenazei, se transformă în fructoză, proces de metabolizare independent de insulină.

Farmacoterapie. Substrat energetico-calorigen, singur sau asociat cu soluţii perfuzabile de aminoacizi, în cadrul alimentaţiei parenterale.

Farmacografie. *Sorbitol 5%.* sol. perf. se administrează în perfuzie i.v., doza optimă recomandabilă fiind de 1 g/kg/oră.

COMBINAŢII MEDICAMENTOASE

Se folosesc soluţii perfuzabile sterile cu conţinut bogat în aminoacizi esenţiali (formele L) cu sau fără electroliţi, vitamine şi glucoză. De asemenea se mai utilizează emulsii lipidice sub formă de soluţii perfuzabile ce conţin trigliceride cu lanţ mediu şi lung, fosfolipide din ou, glicerol.

Farmacodinamie. Aport parenteral de aminoacizi esenţiali şi neesenţiali (necesari sintezei proteinelor în scopul de a corecta deficienţele balanţei azotului); necesarul zilnic de aminoacizi esenţiali este de 6,35 g; raportul dintre aminoacizi esenţiali şi azotul total trebuie să fie 2,92. Emulsiile lipidice previn carenţele de acizi graşi cu catenă lungă esenţiali şi neesenţiali pentru metabolismul energetic, efect de economisire a proteinelor în combinaţie cu soluţii de aminoacizi şi carbohidraţi; nu induc modificări hemodinamice şi respiratorii.

Farmacocinetică. Biodisponibilitatea soluţiilor de aminoacizi fără glucoză este de 100%; aminoacizii se distribuie din spaţiul intravascular în lichidul interstiţial şi intracelular; T1/2 plasmatic, pentru cea mai mare parte a aminoacizilor este de 10-30 de minute; concentraţiile plasmatice şi intracelulare ale aminoacizilor liberi sunt reglate endogen, în funcţie de vârstă, status nutriţional, starea patologică; nu modifică semnificativ balanţa fiziologică de aminoacizi; o mică parte se elimină pe cale renală.

Emulsiile lipidice au proprietăţi biologice similare chilomicronilor endogeni; particulele lipidice exogene sunt hidrolizate în circulaţie şi preluate de receptorii LDL periferici şi de ficat; rata de eliminare şi de oxidare sunt dependente de starea clinică; la voluntari sănătoşi rata maximă a clearance-ului, după post nocturn, este echivalentă cu 3,8±1,5g trigliceride/kg/zi.

Farmacotoxicologie. *RA*: greaţă, vărsături, frisoane, iritarea venei (doze sau viteza de perfuzare prea mari), pierdere renală de aminoacizi, comă hiperosmolară. *Supradozare*: hiperglicemie, glicozurie, hipervolemie, hiperaminoacidurie, hiperpotasemie (se administrează 200-500 ml soluţie glucoză 10% cu 1-3 unităţi insulină/3-5 g glucoză); acidoză, sindrom de supraîncărcare grasă (emulsii uleioase).

Farmacoterapie. Aport de aminoacizi cu sau fără electroliţi, vitamine şi glucoză: carenţă proteică, pre- şi postoperator, posttraumatic, rezecţii de stomac/intestin, sindroame de malabsorbţie, vărsături sau diarei severe, neoplazii, stări comatoase, anorexie, arsuri, boli infecţioase grave, intoxicaţii. Emulsiile lipidice: aport caloric, subnutriţi, preoperator, în arsuri, infecţii grave.

Farmacografie. Dozarea şi modul de administrare depind de compoziţia fiecărui tip de soluţie şi vor fi administrate cât timp este necesară alimentaţia parenterală.

Aminomix 1, Aminomix 2, Aminomix 3 (valoare energetică între 680-1000 kcal/l, osmolaritate teoretică între 1149-1769 mOsm/l, aciditate titrată între 15-38 mmol NaOH şi pH între 4,8-5,6) soluţie perfuzabilă i.v. lent, pe o venă centrală; doza medie la adult 20-40 ml/kg/zi, 16-25 pic./min. (55-90 ml/oră).

Aminoplasmal 5%-10% E, sol. perf., se administrează în perfuzie i.v. lentă până la 40/20 ml/kg/zi, cu 45/25 pic./min. (140/70 ml/oră); *Aminoplasmal L-10 sau LX-10* (azot total 16,06 g/l, valoare energetică 800 kcal/l), 40-60 pic./min. (120-180 ml/oră); *Aminoplasmal HEPA 10%,* 7-10 ml/kg/zi, maxim 15 ml/kg/zi; *Aminoplasmal PAED* 20-50 ml/kg/zi în 10-24 ore.

Aminosteril KE 10% fără carbohidraţi, sol. perf. se administrează pe o venă centrală (total aminoacizi 100 g/l, azot total 16,0 g/l, osmolaritate teoretică 1048 mOsm/l, aciditate titrată 15-30 mmol NaOH/l, pH 5,5-6,1), 10-20 ml/kg/zi (1-2 g aminoacizi/kg/zi), maxim 1 ml/kg/oră; *Aminosteril N-hepa 8%,* 1-1,25 ml/kg/oră, maxim 20 ml/kg/zi, viteza maximă de perfuzare 1,25 ml/kg/oră; *Aminosteril KE 800,* 2000 ml/zi, maxim 20-30 pic/min (1,3 ml/kg/oră); *Aminosteril L-400,* 20-40 ml/kg/zi, 2,5 ml/kg/oră.

Aminoven, sol. perf. se administrează pe o venă centrală sau periferică, 10-20 ml/kg/zi, maxim 1 ml/kg/oră; *Aminoven infant 10%* sol. perf. (venă centrală), 10-25 ml/kg/zi, în funcţie de vârsta copilului cu viteza maximă de 1 ml/kg/oră.

Aminovenos N-päd 6%/10%, sol. perf. se administrează i.v. doza între 10-41,5 ml/kg/zi, în funcţie de concentraţie şi vârsta copilului.

Dipeptiven, conc. pentru sol. perf. 20% N(2)-L-alanil-L-glutamină.

Infesol 40, sol. perf. i.v. lent (valoare energetică 1551 kj/l, azot total 6,3 g/l, osmolaritate teoretică 801,8 mOsm/l, pH 5,7-7), la adulţi 25 ml/kg/zi (uzual), iar în stări catabolice până la 50 ml/kg/zi; sugari, copii mici 60 ml/kg/zi.

Infusamin 10%, sol. perf. i.v. lent (valoare energetică 1600-2200 kcal/zi, azot total 16,4 g/l, osmolaritate teoretică 800 mOsml/l, pH 5,5-7); doza pentru adulţi 0,8-1,6 g aminoacizi/kg/zi (până la 8-16 ml), maxim 20 pic./min.

Intralipid 10%, 20%, 30%, (emulsie lipidică) se administrează în perfuzie i.v., 500-1000 ml/24 ore asociat cu soluţii de aminoacizi şi carbohidraţi; la copii 0,5-4 g grăsimi/kg/zi, în funcţie de vârstă şi greutate; *Kabiven* emulsie perf. i.v. (venă centrală); aport de 0,21 g azot/kg/zi, valoare energetică 31 kcal/kg/zi; la adulţi şi copii între 2-10 ani doza maximă este de 40 ml/kg/zi; *Lipofundin MCT/LCT 10%* se administrează în perfuzie i.v. (valoare calorică 1058 kcal/l, osmolaritate teoretică 345 mOsm/l, pH 6,5-8,5); 10-20 ml/kg/zi, nou-născuţi 20-30 ml/kg/zi; viteza maximă de perfuzie 1,5 ml/kg/oră; durata tratamentului 1-2 săptămâni.

Farmacoepidemiologie. *CI*: folosirea venelor membrelor inferioare, tulburări în metabolismul aminoacizilor, acidoză metabolică, insuficienţă hepatică/renală, insuficienţă cardiacă decompensată, colaps, şoc, hipoxie, hipopotasemie, hiperglicemie, hiperhidratare, hiperlipemie. *Precauţii:* monitorizarea echilibrului hidroelectrolitic şi acido-bazic, ionograma serică, diabet manifest/diabet subclinic cunoscut; primul trimestru de sarcină; pancreatită, hipotiroidism, septicemie; emulsiile lipidice în administrare prelungită pot induce trombocitopenie, creştere tranzitorie a testelor hepatice funcţionale, hiperlipidemie şi se administrează cu prudenţă la nou-născuţi şi prematuri. *Interacţiuni medicamentoase:* insulina, heparina, derivaţi cumarinici (Intralipid).

5.3.4. Soluţii pentru nutriţie enterală

Soluţiile pentru nutriţie enterală pe sondă sau de băut, sunt soluţii complete din punct de vedere nutriţional, bogate în proteine, vitamine, minerale, oligoelemente, cu sau fără fibre, practic fără lactoză şi gluten, cu valoare energetică ridicată.

Farmacoterapie. Tratamentul dietetic al adulţilor şi copiilor (1-12 ani) expuşi riscului de malnutriţie; afecţiuni hepatice acute/cronice; nevoi proteice şi energetice crescute; după gastrectomie totală; boli inflamatorii intestinale.

Farmacografie. Se administrează sub supravegherea unui dietetician. *Soluţia Frebini,* la copii între 1 şi 12 ani între 1-2,5 l/zi. *Soluţiile Fresubin Hepa, Fresubin HP Energy,* 1-2 flacoane/zi. *Soluţiile Fresubin Original, Original Fibre,* 1500 ml/zi.

Farmacoepidemiologie. *CI*: disfuncţie intestinală (şoc), ischemie mezenterică, obstrucţie sau fistulă intestinală, copii sub 1 an. *Precauţii*: se folosesc numai sub supraveghere medicală, monitorizând aportul hidric; când se începe alimentaţia pe sondă cantitatea administrată se creşte lent.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Angelescu N., Dragomirescu C., Popescu I. – Patologie chirurgicală pentru admitere în rezidenţiat, vol. II, Editura Celsius, Bucureşti, 1997
2. Apăteanu V.I. – Recoltarea, conservarea şi transfuzia de sânge, Editura Medicală, Bucureşti, 1977
3. Baciu I. – Fiziologie, Editura Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1976
4. Chassaigne M. – Transfusion practique, Doin Editeurs, Paris, 1984
5. Ciofu E., Ciofu C. – Esenţialul în pediatrie, Editura Medicală Amaltea, Bucureşti, 1997
6. Costache M., Dinischiotu A. – Vitamine hidrosolubile, Editura Protransilvania, Bucureşti, 1998
7. Cucuianu M., Olinic N., Goia A., Fekete T. – Biochimie clinică, Editura Dacia, Bucureşti, 1979
8. Dinu V., Truţia E., Popa-Cristea E., Popescu A. – Biochimie medicală mic tratat, Editura Medicală, Bucureşti, 2000
9. Dobrescu D. – Farmacoterapie practică, vol. I şi II, Editura Medicală, Bucureşti, 1989
10. Dobrescu D., Manolescu E., Subţirică V., Drăgan A., Dobrescu L., Negreş S. – Memomed 2003, Editura Minesan, Bucureşti, 2003, Ediţia a IX-a
11. J.G. Hartman, L.E.Limbird (Editors); Alfred Goodman Gilman (Consulting editor), Goodman & Gilman's – The pharmacological basis of therapeutics, McGraw Hill Medical Publishing Division, 2001, X-th Edition
12. Harrison T.R. – Principiile medicinei interne, vol. I şi II, Editura Teora, Bucureşti, 2001, Ediţia a II-a în limba română
13. Hăulică I. – Fiziologie umană, Editura Medicală, Bucureşti, 1999, Ediţia a 11-a
14. Herfindal E.T., Gourley D.R. – Textbook of Therapeutics Drug and Disease Management, Williams&Wilkins, Baltimore, 1996, VI-th Edition
15. Katzung B.G. – Basic&Clinical Pharmacology, McGraw Hill/Appleton&Lange, 2001, VIII-th edition
16. Kondi V., Mitrică N., Iacobescu A., Bălan Şt. – Derivatele de sânge utilizate în terapeutică, Editura Medicală, Bucureşti, 1970
17. Lupuşoru C.E. – Farmacologie, Editura Moldova, Iaşi, 1994
18. Mutschler E., H. Derendorf – Drug Actions Basic Principles And Therapeutic Aspects, medpharm Scientific Publishers Stuttgart, 1995
19. Păun R. – Tratat de medicină internă, boli de metabolism şi nutriţie, Editura Medicală, Bucureşti, 1986
20. Rosetti-Colţoiu M., Mitrea N. – Biochimie, Editura Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1985
21. Rusu V. – Dicţionar medical, Editura Medicală, Bucureşti, 2001
22. Saragea M. – Fiziopatologie, vol. II şi III, Editura Academiei Republicii Socialiste România, Bucureşti, 1982
23. Saragea M., Pereţianu D. – Tratat de fiziopatologie, vol. III, Editura Academiei Române, Bucureşti, 1994
24. Stroescu V. – Farmacologie, Editura All, Bucureşti, 1995
25. Stroescu V. – Bazele farmacologice ale practicii medicale, Editura Medicală, Bucureşti, 1998, Ediţia a VI-a
26. *** – Agendă Medicală 1998, Editura Medicală, Bucureşti, 1998
27. *** – Agenda Medicală 2003, Editura Medicală, Bucureşti, 2003
28. *** – Agenţia Naţională a Medicametului, Nomenclatorul Produselor Medicamentoase de Uz Uman 2004, Editura Medicală, Bucureşti, 2003
29. *** – Blood Technologies, Services and Issues, Office of Technology Assessment Task Force, Science Information Resource Center, 1988
30. *** – Farmacopeea Română, Editura Medicală, Bucureşti, 1993, Ediţia a X-a
31. *** – Handbook of Transfusion medicine, United Kingdom Blood Transfusion Services, 1989
32. *** – Siguranţa sângelui şi a produselor de sânge, utilizarea corespunzătoare a produselor din sânge, OMS, 1999

XII. SISTEMUL ENDOCRIN

Secţiunea

1. CORTICOSTEROIZI

1.1. BAZE FIZIOLOGICE ŞI BIOCHIMICE

Termenul general de corticosteroizi înglobează pe de-o parte steroizii endogeni sintetizaţi şi secretaţi de către corticosuprarenală şi pe de altă parte steroizii de sinteză.

Corticosteroizii sunt implicaţi în metabolismul glucidic, proteic, lipidic, a electroliţilor şi a apei, în menţinerea funcţionalităţii normale a unor sisteme si aparate.

Corticosuprarenala adaptează capacitatea de rezistenţă a organismului la modificări ale mediului extern, la apariţia unor stimuli nocivi, agresiuni (emoţionale sau traumatice), fiind indispensabilă pentru supravieţuire în asemenea condiţii.

Corticosteroizii, prin acţiunile lor metabolice, sunt esenţiali pentru menţinerea homeostaziei în condiţii de criză a organismului, condiţii care necesită resurse suplimentare pentru menţinerea constantelor biologice.

Se consideră că aceşti hormoni au două proprietăţi principale:

- în condiţii normale, au acţiune "permisivă", permiţând sau facilitând acţiunile altor hormoni;
- în condiţii de agresiune, acţionează prin mobilizarea resurselor organismului.

În cazul unei deficienţe a secreţiei de corticosteroizi (boala Addison) sau a unui exces (sindrom Cushing), induse de diferite cauze, **(vezi reacţii adverse)** apar manifestări specifice de hipocorticism, respectiv de hipercorticism.

Axul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal. Rata de secreţie a corticosteroizilor este determinată de fluctuaţiile secreţiei de ACTH de către hipofiză. Secreţia de ACTH este sub controlul hormonului de eliberare a corticotrofinei, CRH (*corticotropin-releasing hormone*), un hormon peptidic eliberat de neuronii CRH din hipotalamusul endocrin.

CRH-ul ajuns în hipofiză prin sistemul portal hipotalamo-hipofizar, se leagă de receptori specifici şi stimulează sistemul adenilatciclază-AMPc, care apoi comandă atât biosinteza cât şi secreţia de ACTH.

Axul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal reprezintă un sistem de trei organe integrate pentru menţinerea unui nivel adecvat necesităţilor de corticosteroizi şi are trei caracteristici:

- ritm diurn al steroidogenezei bazale (corelat cu ciclul somn-veghe);
- reglare a secreţiei prin feedback negativ de către nivelul glucocorticoizilor circulanţi;
- creştere marcată a steroidogenezei, prin acţiune directă asupra hipotalamusului, ca răspuns la:
  - stress (emoţional, prin intermediul creierului limbic; traumatic, prin intermediul formaţiei reticulate);
  - stimulare prin sistemul imun;
  - hipoglicemie, etc. (vezi fig. XII.1)

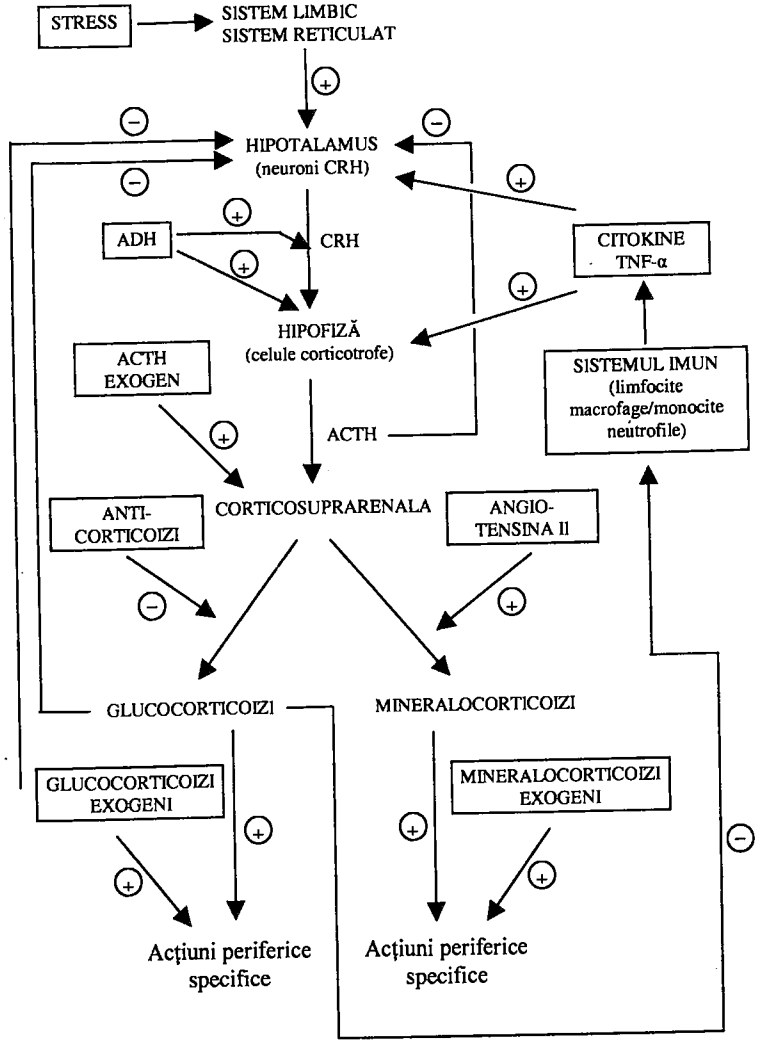


Fig. XII.1. Controlul fiziologic al secreţiei corticosteroizilor. Influenţa prin medicaţia glucocorticoidă, sistemul imun şi agresiuni asupra organismului (vezi explicaţii în text)

Corticosuprarenala biosintetizează şi secretă trei tipuri de hormoni cu structură steroidică:
- **glucocorticoizi** (21 atomi de C);
- **mineralocorticoizi** (21 atomi de C);
- **steroizi androgeni** (19 atomi de C) – nu fac obiectul acestui capitol.

Histologic, corticosuprarenala este constituită din trei zone: glomerulară, fasciculată şi reticulară; dar, din punct de vedere anatomic şi funcţional, are două componente distincte:
- zona externă (glomerulară), care secretă mineralocorticoizi;
- zona internă (fasciculată / reticulară), care secretă glucocorticoizi şi în măsură mai mică, steroizi androgeni.

Bazele biochimice ale diferenţei dintre zone, în ceea ce priveşte steroidogeneza, se explică astfel:
- zona externă posedă celule cu receptori în special pentru angiotensina II (mai puţin pentru ACTH) şi enzime necesare biosintezei terminale a mineralocorticoizilor (P 450 aldo);
- zona internă nu posedă receptori membranari pentru angiotensina II, ci numai pentru ACTH; conţine enzime care catalizează biosinteza glucocorticoizilor (P450 17α, P450 11β).

Multe dintre enzimele implicate în biosinteza corticosteroizilor fac parte din superfamilia citocromului P450 (oxidaze cu funcţiune mixtă).

În absenţa ACTH-ului, zona internă se atrofiază şi biosinteza de glucocorticoizi (şi de androgeni) scade semnificativ; ACTH-ul poate stimula în mod discret producţia de mineralocorticoizi, dar zona glomerulară este sub controlul predominant al angiotensinei II (sistemul renină-angiotensină) şi a K^+ extracelular şi nu se atrofiază în lipsa stimulării prin ACTH.

Corticosuprarenala nu depozitează decât cantităţi foarte mici de hormoni biosintetizaţi (suficienţi doar pentru aprox. 5 minute); stimularea prin ACTH este urmată de o sinteză *"de novo"*.

Corticosuprarenala utilizează mai multe surse pentru necesarul de colesterol:
- colesterol circulant şi esteri ai colesterolului obţinuţi pe calea LDL şi HDL;
- colesterol din esteri endogeni (activarea colesterol esterazelor);
- stimularea biosintezei *de novo*.

Etapa care limitează biosinteza corticosteroizilor este conversia colesterolului în pregnenolon, reacţie catalizată de P450 scc (vezi fig XII.2)

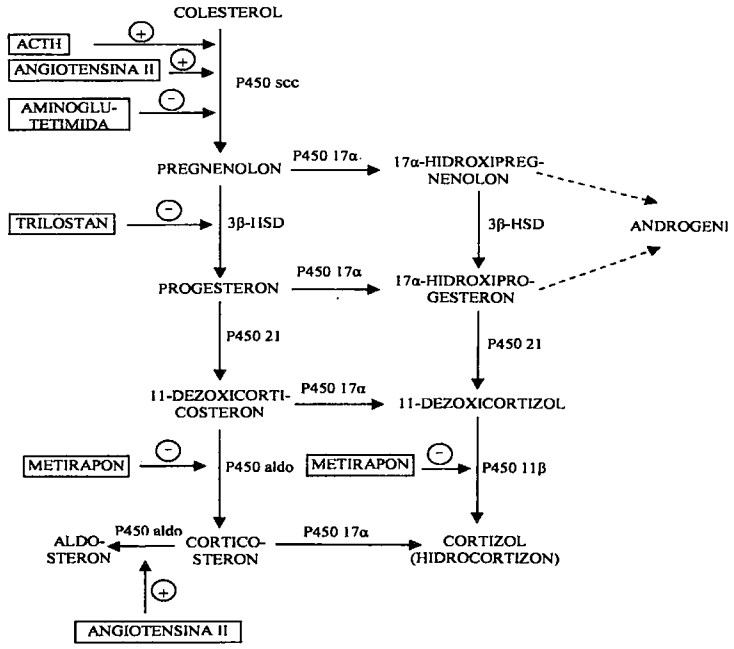


Fig. XII.2. Biosinteza corticosteroizilor

P 450 scc = enzima de scindare a catenei laterale a colesterolului; 3β-HSD = 3β-hidroxisteriod dehidrogenaza; , P450 17α = steroid 17α-hidroxilaza; P450 21 = steroid 21-hidroxilaza; P450 aldo = aldosteron sintetaza; P450 11β = steroid 11β-hidroxilaza; Aminoglutetimida, trilostanul şi metiraponul = anticorticoizi. (+) = stimulare; (-) = inhibiţie.

1.2 GLUCOCORTICOIZI

1.2.1. Baze fiziologice şi farmacodinamice

Având în vedere caracterul endogen al glucocorticoizilor naturali, aspectele fiziologice (normale şi patologice) şi cele farmacodinamice, obişnuit, sunt tratate unitar.

Principalul glucocorticoid endogen este hidrocortizonul (cortizol), mai puţin important este corticosteronul; în organism se găseşte în cantităţi mai mici şi cortizon, care este un metabolit activ al primilor doi (el nu este secretat de corticosuprarenală). La aceşti glucocorticoizi se adaugă numeroşi analogi de sinteză.

În condiţii fiziologice normale, corticosuprarenala secretă zilnic 20-25 mg hidrocortizon; studii recente indică însă o cantitate mai apropiată de 10 mg. Cantitatea cea mai mare (aprox. 70%) este secretată între orele 0-10, cu un maxim între orele 5-9 şi un minim în timpul nopţii (cu puseuri secretorii în timpul meselor). În situaţii de agresiune asupra organismului (criză, stress), biosinteza şi secreţia de glucocorticoizi pot creşte chiar de câteva ori.

Necesităţile fiziologice sunt asigurate de o biosinteză permanentă cu o viteză adăptată secreţiei, întregul proces fiind integrat în sistemul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal (vezi fig. XII.1).

Administrarea de ACTH exogen stimulează rapid (în câteva minute) steroidogeneza, în timp ce administrarea de glucocorticoizi inhibă procesul pe o perioadă (ore), în funcţie de T1/2 al compusului.

Acţiunile glucocorticoizilor. Ele pot fi de natură metabolică sau acţiuni farmacologice specifice. Această delimitare este considerată astăzi a fi artificială, deoarece acţiunile metabolice (fiziologice) ale analogilor de sinteză se realizează prin acelaşi mecanism cu ale glococorticoizilor endogeni. De asemenea, doze mari de analogi de sinteză realizează acelaşi tip de efecte adverse ca şi cele ale hiperfuncţiei corticosuprarenale sau cele din condiţiile unei agresiuni asupra organismului (situaţie în care se secretă cantităţi crescute de glucocorticoizi).

În scop didactic, pentru uşurarea înţelegerii, menţinem totuşi această clasificare.

Acţiunile metabolice sunt importante mai ales în situaţii de criză, fiind esenţiale pentru menţinerea homeostaziei.

➢ **Acţiuni metabolice de tip glucocorticoid**

- ***Metabolismul glucidic***. Glucocorticoizii au o acţiune complexă asupra metabolismuli glucidic:
  - stimulează procesul de gluconeogeneză hepatică (facilitează influxul aminoacizilor în celulele hepatice şi a sintezei enzimelor implicate în acest proces);
  - stimulează formarea şi depozitarea hepatică a glicogenului (creşte activitatea glicogensintetazei);
  - scad utilizarea glucozei în periferie;
  - asigură menţinerea glicemiei fiziologice şi aprovizionarea cu glucoză a tesuturilor glucozo-dependente (creier, inimă, etc.).

Rezultatul acestor acţiuni este creşterea glicemiei (se pare că au şi o oarecare acţiune antiinsulinică), ceea ce pune probleme serioase diabeticilor şi celor cu predispoziţie la diabet (**vezi reacţii adverse**).

- ***Metabolismul proteic.*** Glucocorticoizii stimulează catabolismul proteic (determinând în timp un bilanţ azotat negativ), acţiunea fiind evidentă la nivelul muşchilor scheletici, oaselor, pielii, ţesutului conjunctiv şi ţesutului limfoid (**vezi reacţii adverse**). În schimb, la nivel hepatic sinteza proteică este stimulată prin intensificarea captării aminoacizilor în hepatocite.
- ***Metabolismul lipidic.*** La acest nivel, este evidentă acţiunea "permisivă" a glucocorticoizilor astfel:
  - favorizează procesele de lipoliză în adipocite, procese induse de catecolamine (efect β_1-adrenergic), de hormonul de creştere, de glucagon, de hormonii tiroidieni;

  - administraţi în doze mari pe o perioadă lungă de timp, glucocrticoizii determină o redistribuire caracteristica a ţesutului adipos la nivelul trunchiului (**vezi reacţii adverse**), probabil datorită unei reactivităţi diferite a adipocitelor în funcţie de localizarea lor corporală la acţiunea lipoformatoare a insulinei, stimulată la rândul ei de hiperglicemia indusă de glucocorticoizi;

➢ **Acţiuni metabolice de tip mineralocorticoid**

Sunt specifice glucocorticoizilor endogeni şi sunt mai reduse comparativ cu cele ale aldosteronului (**vezi XII.1.3 Mineralocorticoizi**). Astfel, hidrocortizonul determină:

- reţinerea de sare şi apă în organism;
- eliminarea urinară de ioni de potasiu şi de hidrogen.

Glucocorticoizii sunt implicaţi şi în metabolismul calciului, scăzând rezervele în organism ale acestui cation prin:

- scăderea absorbţiei intestinale;
- stimularea eliminării renale.

Concentraţiile fiziologice de hidrocortizon au acţiune permisivă asupra funcţiei renale normale, mai ales asupra filtrării glomerulare şi eliminării excesului de apă.

Glucocorticoizii sunt responsabili şi pentru creşterea tensiunii arteriale din hipercorticism (**vezi reacţii adverse**).

➢ **Acţiuni farmacologice specifice**

Glucocorticoizii au numeroase acţiuni în afara celor metabolice, unele utile terapeutic, altele reacţii adverse.

- ***Acţiunea antiinflamatoare şi imunodepresivă.*** Glucocorticoizii au acţiune antiinflamatoare mai intensă comparativ cu cea a antiinflamatoarelor nesteroidice. Prin-cipalele caracteristici la acţiunii antiinflamoatoare a glucocorticoizilor:
  - intensitatea acţiunii este dependentă de doză;
  - reduc inflamaţia indiferent de natura agentului cauzal – fizic, chimic, biologic (infecţii, reacţii alergice);
  - sunt activi în toate fazele inflamaţiei (exudativă, necrotică, proliferativă);
  - se acumulează în ţesutul inflamat, unde:
    - inhibă migrarea leucocitelor şi procesul de fagocitoză;
    - stabilizează capilarele şi le împiedică permeabilizarea;
    - diminuează formarea edemului local;
    - menţin răspunsul presor al vaselor la catecolamine.
  - inhibă fenomenele de regenerare din faza proliferativă a inflamaţiei prin:
    - reducerea numărului fibroblaştilor şi a proliferării lor;
    - reducerea formării colagenului;
    - limitarea proliferării capilarelor.

Glucocorticoizii au acţiune imunodepresivă prin inhibarea producerii de citokine (interleukine, interferon α şi γ, factor de necroză tumoral – TNF-α), acestea fiind proteine care intervin în reglarea sistemului imun, a limfocitelor T, B, şi a monocitelor.

Mecanismul acţiunii antiinflamatorii şi imunodepresive.

Au fost implicate numeroase mecanisme care să explice supresia procesului inflamator prin glucocorticoizi. Astăzi este clară acţiunea inhibitoare asupra producerii unor factori celulari care genereaza răspunsul inflamator.

Glucocorticoizii acţionează **inhibitor** asupra unor celule care intervin în inflamaţie:

- ***macrofage*** (se formează din monocitele translocate în ţesuturi); glucocorticoizii scad atât răspunsul primar (precoce), cât şi cel secundar (tardiv) al macrofagului la stimulul inflamator, inhibând astfel:
  - activarea componentei C3 a complementului, eliberarea de enzime lizozomale (hidrolaze acide), producerea de radicali liberi, de prostaglandine şi de leucotriene;

- producerea de colagenază, elastază, citokine (în special IL-1, IL-6 şi TNF-α), care produc efecte sistemice la distanţă proprii inflamaţiei;
- favorizarea proceselor imune.

- ***bazofile***; glucocorticoizii inhibă eliberarea (IgE-dependentă) de histamină şi LTC4;
- ***limfocite***; glucocorticoizii inhibă producerea şi eliberarea de citokine: IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF-α, GM-CSF (*granulocyte/monocyte colony-stimulating factor*), interferon γ (INF-γ);
- ***fibroblaşti***; glucocrticoizii inhibă producerea:
  - metaboliţilor acidului arahidonic;
  - factorului de creştere şi proliferare a fibroblaştilor;

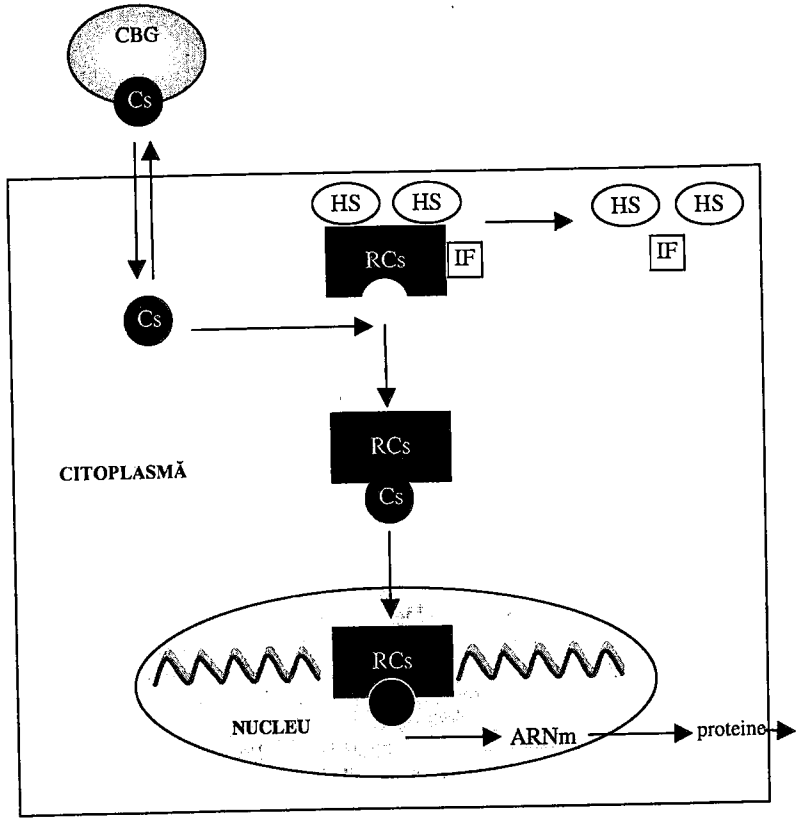


Fig. XII.3. Mecanismul simplificat al acţiunii glucocorticoizilor la nivel molecular
(vezi explicaţii în text)

CBG = *corticosteroid-binding globuline* (globulină transportatoare)
Cs = corticosteroid
RCs = receptor pentru corticosteroizi
HSP = *heat shock protein* (proteină de şoc termic)
IF = imunofilină
ARNm = ARN mesager

- ***celule endoteliale***; glucocorticoizii inhibă:
  - eliberarea unor molecule intracelulare de adeziune esenţiale pentru localizarea leucocitelor (ELAM-1, *endothelial leokocyte adhesion molecule-1*; ICAM-1, *intracellular adhesion molecule-1*);
  - producerea şi eliberarea de citokine;
  - activarea componentei C3 a complementului.

La **nivel molecular**, glucocorticoizii acţionează primar asupra unor receptori intracelulari specifici care fac parte din superfamilia receptorilor nucleari: receptorii hormonilor steroizi, receptorii hormonilor tiroidieni, receptorii vitaminelor D şi receptorii retinoizilor.

Se cunosc două tipuri de receptori pentru corticosteroizi:
- tipul I, pentru mineralocorticoizi;
- tipul II, pentru glucocorticoizi.

Glucocorticoizii acţionează asupra ambelor tipuri de receptori, în timp ce mineralocorticoizii numai asupra tipului I. În ţesuturile ţintă pentru mineralocorticoizi (rinichi, colon, glande salivare) se găseşte 11-β-hidroxisteroid dehidrogenaza, care catalizează transformarea glucocorticoizilor din forma 11-hidroxi (activă) în forma 11-ceto (inactivă); acest fapt explică generarea predominantă a efectelor mineralocorticolde la nivelul acestor ţesuturi.

Structura receptorilor pentru corticosteroizi este în mare parte cunoscută, aceştia fiind proteine cu N-terminal şi C-terminal. Receptorii sunt formaţi din:
- o componentă nespecifică, comună tuturor receptorilor nucleari, formată dintr-o secvenţă de aminoacizi;
- o componentă specifică prin trei domenii funcţionale:
  - domeniul de legare a moleculei de corticosteroid;
  - domeniul prin care receptorul activat se leagă de ADN;
  - domeniul de reglare a transcripţiei genice.

Receptorul aflat în citoplasmă este nefuncţional, fiind cuplat cu trei proteine asociate: două proteine de şoc termic – HSP90 şi HSP70 (HSP – *heat shock protein*; cifra exprimă masa moleculară în kDa) – şi o proteină IF56 (IF – imunofilină, care leagă substanţele imunodepresive cum ar fi ciclosporina)

Molecula de corticosteroid, după desfacerea de pe globulina transportoare (CBG – *corticosteroid binding globuline*), pătrunde în celulă, se leagă de zona C (carboxi)-terminală a receptorului, ceea ce determină desfacerea şi eliberarea proteinelor asociate (vezi fig. XII.3).

Complexul corticosteroid-receptor este translocat în nucleu şi se fixează de ADN la nivelul unui situs specific, numit "element care răspunde la glucocorticoid", GRE (*glucocorticoid responsive element*). Fixarea se face prin intermediul unei regiuni de mijloc care expune două regiuni numite "degete de zinc" (conţin 8 molecule de cisteină legate coordinativ cu 2 atomi de zinc).

Complexul funcţionează ca **factor de trancripţie**; prin regiunea N-terminală, complexul acţionează specific asupra zonelor promoţionale ale unor gene, reglând astfel activitatea ARN-polimerazei şi formarea de ARN-mesager:

- ***reglarea pozitivă*** a unor gene prin glucocorticoizi **iniţiază** sinteza unor proteine importante pentru metabolismul celular, precum şi a unor proteine enzimatice. De exemplu, **lipocortina** este o proteină biosintetizată la comanda glucocorticoizilor, acţionând inhibitor asupra fosfolipazei A2 şi astfel fiind împiedicată formarea de prostanoizi şi PAF din acidul arahidonic. Prostanoizii (mai ales prostaglandinele şi leucotrienele) şi PAF-ul au intensă acţiune proinflamatoare. Prin inhibarea formării acestor autacoizi se explică parţial acţiunea antiinflamatoare a glucocorticoizilor. Un alt exemplu de reglare pozitivă prin glucocorticoizi este reprezentat de creşterea expresiei unor nucleaze implicate în scindarea ADN-ului, aceasta contribiund probabil la apoptoza celulelor limfatice;

- ***reglarea negativă*** a unor gene contribuie de asemenea la acţiunea antiinflamatoare şi imunodepresivă a glucocorticoizilor. De exemplu, glucocorticoizii **inhibă**:
  - expresia COX-II, enzimă inductibilă prin procesul inflamator şi care apoi contribuie la întreţinerea acestuia;
  - expresia genelor care codează colagenaza (intervine în liza fibrelor de colagen prin fagocitoză), stromalizina (degradează matricea intracelulară), enzime implicate în procese inflamatorii distructive;
  - expresia genelor implicate în codarea citokinelor participante la răspunsul imun;
  - gena "c-myc" (implicată, prin proteina a cărei sinteză o comandă, în creşterea şi viabilitatea celulelor limfatice); astfel este explicată cel puţin parţial liza ţesutului limfatic determinată de glucocorticoizi.

Reglarea negativă a genelor se face cel mai adesea prin acţiunea directă asupra ADN-ului; se poate însă realiza şi indirect, prin intermediul unor proteine celulare specifice care intervin reglator în expresia genelor. De exemplu, complexul glucocorticoid-receptor poate bloca o proteină activatoare AP-1, împiedicând legarea ei de locul specific de pe ADN. Un astfel de mecanism poate interveni în deprimarea expresiei genelor responsabile de biosinteza colagenazei şi a citokinelor.

Toate aceste procese de finalizare a transcripţiei genice prin sinteza diverselor proteine (în realitate, a acestor "mesageri secunzi") au loc în timp, ceea ce explică apariţia lentă (după 2-8 ore) a efectelor vizibile.

Glucocorticoizii au şi acţiuni ale căror efecte apar rapid, prin mecanisme în mod sigur diferite, probabil prin acţionarea unor receptori specifici membranari. De exemplu:
- scăderea captării glucozei de către adipocite;
- etapa rapidă a acţiunii de inhibare hipotalamo-hipofizare, ş.a.

- ***Acţiunea antialergică.*** Este consecinţa deprimării procesului imun şi a acţiunii antiinflamatoare. Glucocorticoizii deprimă mai ales imunitatea mediată celular:
  - inhibă eliberarea de către limfocitele T activate a interleukinei-2 (IL-2);
  - inhibă acţiunea IL-2 de stimulare a limfocitelor T activate şi probabil a limfocitelor citotoxice;
  - inhibă eliberarea IL-1 şi a TNF-α de către monocitele activate prin antigen;
  - împiedică procesele de amplificare a răspunsului imun;
  - la doze mari, scad producerea de anticorpi.

O participare importantă la acţiunea antialergică o are acţiunea antiinflamatoare nespecifică a glucocorticoizilor, prin combaterea componentei inflamatorii a reacţiilor alergice.

- ***Acţiunea asupra ţesutului limfoid (limfolitică).*** Glucocorticoizii produc tulburări metabolice la nivelul celulelor limfatice. Astfel, la doze mari:
  - scad sinteza proteică limfocitară, în timus, în foliculii germinativi ai ganglionilor limfatici, în splină şi în limfocitele circulante;
  - limfocitele sensibilizate sunt mai puţin afectate;
  - produc limfopenie trecătoare determinată în mare parte prin redistribuirea limfocitelor din sânge spre ţesuturile limfoide;
  - scad numărul monocitelor euzinofilelor şi bazofilelor în sânge, tot prin redistribuire;
  - cresc numărul neutrofilelor prin stimularea trecerii lor din măduvă spre sânge şi prin inhibarea redistribuirii spre ţesuturi;
  - cresc uşor numărul hematiilor şi concentraţia hemoglobinei în sânge; prelungesc durata vieţii hematiilor.
- ***Acţiunea asupra aparatului cardiovascular.*** Unele dintre efectele glucocorticoizilor asupra sistemlui cardiovascular sunt datorate acţiunii lor mineralocorticoide, de modificare a excreţiei ionilor de sodiu (fapt evident în aldosteronismul primar).

  În insuficienţa corticosuprarenală se manifestă o serie de tulburări cardiovasculare datorate modificărilor hidroelectrolitice, condiţii în care glucocorticoizii nu-şi mai pot manifesta proprietatea "permisivă" asupra stimulilor fiziologici. În hipocorticism se observă scăderea volemiei cu creşterea vâscozităţii sângelui, creşterea permeabilităţii capilare, un răspuns motor presor inadevcat al vaselor mici la catecolamine, scăderea randamentului inimii, hTA, colaps cardiovascular.

- ***Acţiunea asupra muşchilor striaţi.*** Pentru funcţionalitatea normală a musculaturii scheletice este nevoie de o concentraţie adecvată de glucocorticoizi şi de mineralocorticoizi.

  În insuficienţa corticosuprarenală scade forţa de contracţie a musculaturii striate, scade de asemenea şi rezistenţa la oboseală; aceste modificări sunt consecinţa tulburărilor metabolismului glucidic, a balanţei hidroelectrolitice şi a aparatului cardiovascular.
- ***Acţiunea asupra sistemului nervos central.*** Numeroase efecte ale glucocorticoizilor asupra SNC sunt indirecte: prin menţinerea unei concentraţii normale de glucoză în plasmă, a unei circulaţii normale şi a unei balanţe a electroliţilor corespunzătoare în organism.

  În insuficienţa corticosuprarenală cronică (boala Addison) apar tulburări psihice: apatie, stări depresive, iritabilitate, etc; aceste manifestări pot fi corectate prin tratament cortizonic.
- ***Acţiunea asupra elementelor figurate.*** Glucocorticoizii cresc conţinutul de hemoglobină şi eritrocite în sânge (în sindromul Cushing frecvent apare policitemia; în boala Addison apare o moderată anemie normocromică şi normocitică).

  Glucocorticoizii scad numărul bazofilelor, eozinofilelor, monocitelor şi limfocitelor în sânge. In boala Addison creşte masa ţesutului limfoid, apare limfocitoza, în timp ce în sindromul Cushing se manifestă limfocitopenia şi o descreştere a ţesutului limfoid (**vezi şi acţiunea asupra ţesutului limfoid**).
- ***Acţiunea asupra aparatului digestiv.*** Glucocorticoizii stimulează secreţia gastrică de acid clorhidric şi pepsină. La doze mari şi/sau tratamente prelungite produc modificări profunde (**vezi reacţii adverse**).

➢ **Clasificarea glucocorticoizilor.**

Principalele criterii de clasificare a glucocorticoizilor (cu principalii reprezentanţi) sunt:
- ***după proveniență şi structura chimică:***
  - naturali: hidrocortizon, cortizon;
  - de sinteză:
    - derivaţi C1 – C2 nesaturaţi (Δ1 derivaţi): prednison, prednisolon;
    - derivaţi fluoruraţi (la C9): parametazon;
    - derivaţi cloruraţi (la C9): beclometazon;
    - derivaţi metilaţi (la C6): metilprednisolon
- ***după calea de administrare:***
  - **numai oral**: prednison, prednisolon, metilprednisolon, triamcinolon, betametazon, parametazon acetat;
  - **numai prin injectare**: hidrocortizon fosfat de sodiu, hidrocortizon succinat de sodiu, betametazon fosfat de sodiu, dexametazon acetat, dexametazon fosfat de sodiu, metilprednisolon succinat de sodiu;
  - **numai local**: beclometazon dipropionat, betametazon dipropionat, flunisolid, clobetasol propionat, clocortolon pivalat, hidrocortizon butirat, hidrocortizon valerat, desonid, fluocinolon acetonid, flurandrenolid, medrison, mometason furoat şi altele;
  - **oral, prin injectare şi local**: hidrocortizon;
  - **oral şi prin injectare**: triamcinolon diacetat, cortizon acetat;

- **prin injectare şi local**: hidrocortizon acetat, prednisolon acetat, triamcinolon acetat;
- **oral şi local**: dexametazon.

- ***după durata efectului (respectiv T 1/2 tisular):***
  - **cu durată scurtă** - sub 12 ore (8-12 ore): hidrocortizon, cortizon;
  - **cu durată medie** - 12-36 ore (12-36 ore): prednison, prednisolon, metilprednisolon, triamcinolon, parametazon, etc;
  - **cu durată lungă** – peste 48 ore (36-54 ore): dexametazon, betametazon

1.2.2. Baze farmacocinetice

În funcţie de reprezentant şi de necesităţile clinice, glucocorticoizii se administrează oral, prin injectare (i.m., i.v., etc.) sau local.

Glucocorticoizii sunt molecule lipofile, ele se absorb şi se distribuie prin difuziune simplă.

Absorbţie:
- administraţi oral sau injectaţi, se absorb repede;
- injectaţi i.v. (sub formă de esteri hidrosolubili), realizează concentraţii ridicate, atât plasmatice cât şi în alte lichide biologice;
- administraţi i.m. sub formă de suspensii (esteri insolubili în apă), prin dizolvare locală şi absorbţie lentă, realizează efecte de lungă durată (fără a duce la concentraţii plasmatice şi tisulare ridicate);
- administraţi local (în concentraţii ridicate, pe suprafaţe întinse prelungit în timp şi sub pansament ocluziv), se absorb, determinând reacţii adverse sistemice, inclusiv deprimare corticosuprarenală.

Transport şi distribuţie. În sânge, în condiţii normale, glucocorticoizii se leagă în proporţie mare de proteinele plasmatice:
- legarea se face, în primul rând, de o α-globulină specifică, CBG (*corticosteroid-binding globuline*, numită şi transcortină), secretată de către ficat şi în proporţie mult mai mică de o albumină;
- globulina are o afinitate mare faţă de hidrocortizon şi de majoritatea analogilor sintetici, dar o capacitate totală redusă; faţa de aldosteron şi de metaboliţii glucurono-conjugaţi ai steroizilor are o afinitate mică;
- depăşirea capacităţii de legare a globulinei face ca restul legării să fie realizată de albumină, care are o afinitate redusă, dar capacitate mare de legare totală (de exemplu, hidrocortizonul circulă în plasmă sub formă legată în proporţie de aprox. 90%: 77% de CBG şi restul de 13% de albumină);
- numai forma liberă se distribuie şi este activă biologic;
- distribuţia în organism este largă, realizându-se concentraţii active în majoritatea ţesuturilor;
- cantitatea de globulină, ca şi cantitatea totală şi cea liberă de hidrocortizon din plasmă creşte în timpul sarcinii, sub tratament cu estrogeni, în hipertiroidism; semnificaţia fiziologică a acestor modificări rămâne a fi stabilită;
- cantitatea de globulină din plasmă scade în afecţiuni hepatice (scade sinteza) şi în nefroză (creşte eliminarea).

Metabolizare. Biotransformarea glucocorticoizilor se face în principal la nivel hepatic (mai puţin renal) şi constă în:
- hidrogenarea dublei legături C4-C5;
- reducerea grupării ceto- din C3 şi mai puţin cea din C20;
- derivaţii hidroxilaţi la C3 obţinuţi sunt apoi parţial glucurono- şi sulfoconjugaţi;
- glucocorticoizii C3-ceto (cortizon, prednison) devin activi numai după reducere hepatică la forma C3-hidroxi (cu formare de hidrocortizon respectiv prednisolon); în consecinţă ei sunt inactivi administraţi local.

Eliminare. Metaboliţii hidroxilaţi şi cei conjugaţi, având o polaritate crescută (hidrosolubili), se elimină prin urină.

1.2.3. Baze farmacotoxicologice

Se apreciază, prin studii epidemiologice, că aproximativ 10% din indivizii trataţi cu glucocorticoizi prezintă reacţii adverse *acute*. În general femeile, hipotiroidienii şi ciroticii evidenţiază mai frecvent şi sub formă mai gravă reacţiile adverse.

Reacţiile adverse se manifestă diferit ca intensitate, de la uşoare la foarte grave (dintre acestea unele pot fi letale). Gravitatea este dependentă de reprezentant, durata tratamentului, dozele utilizate şi de predispoziţie.

Mai frecvent apar: retenţie hidrosalină (cu sau fără hipokaliemie), HTA, hiperglicemie, tulburări gastrointestinale, tulburări psihice.

În general, reacţiile adverse ale glucocorticoizilor se pot încadra în două categorii:
- unele datorate administrării unor doze mari pe termen lung, când apar manifestări exagerate ale acţiunilor fiziologice (hipercorticism de natură exogenă);
- altele datorate întreruperii bruşte a unui tratament de lungă durată, când apar manifestări de insuficienţă corticosuprarenală acută (hipocorticism endogen).

Reacţiile adverse cronice, în mod obişnuit, pot deveni periculoase prin complicaţiile lor şi uneori prin caracterul lor invalidant.

Reacţii adverse:

➢ ***Hipercorticism (exogen)***, de obicei apare în cazul dozelor mari administrate timp îndelungat (rar, se poate manifesta şi la doze medii sau chiar mici). Manifestările se aseamănă cu cele din sindromul Cushing, ele fiind însă de natură exogenă:
- redistribuţia ţesutul adipos la trunchi, mai ales la gât şi faţă ("faţă de lună plină");
- pilozitate, acnee, insomnie, creşterea poftei de mâncare;
- în timp apare obezitate, diabet, osteoporoză, stare de oboseală musculară, creşterea tensiunii arteriale cu edeme, oprirea creşterii la copii, infecţii supraadăugate.

La apariţia simptomelor de hipercorticism administrarea glucocorticoizilor trebuie suspendată, cu excepţia cazurilor când tratamentul este strict obligatoriu.

➢ ***Hipocorticism (endogen)***. O terapie prelungită cu glucocorticoizi pe cale sistemică (uneori administraţi chiar local), prin Cp ridicată, inhibă sistemul integrat hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal (pentru amănunte – **vezi 1.1 Baze fiziologice şi biochimice**).

După câteva săptămâni de tratament cortizonic cu doze mari (de exemplu, peste 3 săptămâni cu prednison în doze mai mari de 20 mg/zi) se instalează o insuficienţă funcţională a corticosuprarenalelor, în timp are loc hipotrofia, uneori chiar atrofia glandei. După oprirea unui tratament cortizonic prelungit, refacerea secreţiei normale de ACTH se face în câteva luni, iar cea a hidrocortizonului în 6 – 9 luni.

În condiţiile administrării în continuare a medicaţiei cortizonice, manifestările insuficienţei corticosuprarenale iatrogene sunt obişnuit mascate prin aportul exogen, ele devenind evidente în două situaţii:
- diferite agresiuni asupra organismului (discutate mai sus), situaţie în care necesarul organismului de glucocorticoizi este crescut;
- întreruperea bruscă a tratamentului cortizonic, bolnavul fiind corticodependent (depinde de cortizonii exogeni administraţi ca medicament).

Manifestările insuficienţei corticosuprarenale devenite evidente constau în:
- anorexie, vomă, cefalee;
- apatie, astenie, iritabilitate, stări depresive, hipoglicemie, tendinţă la colaps (în condiţii de agresiune), rezistenţă scăzută la infecţii;

- în situaţii de insuficienţă corticosuprarenală acută apare şoc şi colaps, rar hipertensiune intracraniană;
- exacerbarea simptomelor bolii tratate: febră, artralgii, mialgii la reumatici; stare de rău astmatic la astmatici; icter la cei cu hepatită cronică, etc.

Pentru limitarea instalării corticodependenţei, respectiv a reacţiilor adverse consecutive, se recomandă:

- instituirea tratamentului cortizonic numai în situaţii fără altă alternativă;
- evitarea tratamentelor de lungă durată, mai ales cu doze mari (cu excepţia bolilor în care este obligatorie, **vezi 1.2.6. Farmacoterapie**);
- glucocorticoizii din grupul celor cu durată lungă de acţiune (dexametazon) nu sunt indicaţi pentru tratamente de lungă durată, ei deprimând îndelungat (în funcţie de T ½) corticosuprarenala;
- în cazul unui tratament de întreţinere (de exemplu cu prednison) doza zilnică se administrează dimineaţa, într-o singură priză, astfel se respectă ritmul circadian fiziologic de secreţie a hidrocortizonului; dacă situaţia clinică o permite se trece la administrarea alternativă – o zi da, o zi nu – prin creşterea treptată a dozei primei zile pe seama scăderii celei din a doua zi, până la suspendarea ei;
- oprirea tratamentului nu se face brusc, ci prin reducerea treptată ("în scară") a dozelor.

Dacă în timpul unui tratament cortizonic de întreţinere apar reacţii de hipocorticism, datorită unei situaţii de criză a organismului, se impune creşterea dozelor sau înlocuirea cortizonilor sintetici cu cei naturali (hidrocortizon, cortizon).

Hipercorticismul exogen şi hipocorticismul endogen reprezintă reacţii adverse de natură endocrină, dar glucocorticoizii pot avea şi numeroase reacţii adverse corelate cu acţiunile lor metabolice sau farmacologice, în consecinţă greu de evitat.

➢ ***Diabet***. Apariţia diabetului este consecinţa tulburărilor metabolismului glucidic. Glucocorticoizii pot:
- genera un diabet steroidic " *de novo*", obişnuit reversibil la oprirea tratamentului cortizonic; profilaxia se poate face prin dietă bogată în proteine şi săracă în glucide şi lipide; curativ, prin administrare de sulfamide antidiabetice;
- activa un diabet latent; se administrează cu prudenţă la cei cu ereditate diabetică;
- agrava un diabet manifest; glucocorticoizii reprezintă o contraindicaţie relativă sau absolută, după caz.

➢ ***Osteoporoză şi osteonecroză***. Osteoporoza este favorizată de tratamente de peste un an, postmenopauză, afecţiuni însoţite de osteoporoză (poliartrita reumatoidă şi altele), imobilizare de lungă durată la pat, regim sărac în proteine şi calciu.

Sunt afectate în special vertebrele şi coastele, se pot produce tasări şi fracturi.

Profilaxia osteoporozei se face prin administrare de vitamine D, bifosfonaţi, calcitonină, estrogeni la femeile în menopauză; se recomandă un regim bogat în proteine şi un regim normal de activităţi fizice.

Osteonecroza (necroză aseptică osoasă) apare mai rar, cel mai frecvent este afectat capul femural.

➢ ***Miopatie cortizonică***. Se manifestă mai ales la nivelul extremităţilor, prin atrofie musculară şi oboseală musculară. Au fost semnalate şi cazuri de afectare a musculatorii respiratorii, mai susceptibili fiind cei cu afecţiuni bronhopulmonare obstructive (astmatici, cei cu bronşite cronice, etc), accentuând insuficienţa respiratorie.

Afecterea musculatorii striate poate fi combătută parţial prin administrarea de anabolizante androgenice.

➢ ***Întârzierea creşterii***. Glucocorticoizii administraţi la copii le pot întârzia sau chiar oprii creşterea. Administrarea de hormoni de creştere poate stimula sinteza de colagen şi astfel limita reacţia adversă.

➢ ***Atrofierea pielii***. Fenomene atrofice ale pielii apar în cazul administrării locale, de lungă durată, a unor preparate dermatologice concentrate în glucocorticoizi foarte activi. Se manifestă prin: striuri şi vergeturi, echimoze, leziuni purpurice, etc. Sunt favorizate infecţiile bacteriene şi micotice.

➢ ***Retenţie hidrosalină***. Retenţia hidrosalină este consecinţa efectului mineralocorticoid, ea este evidentă la glucocorticoizii naturali şi manifestă la unii de sinteză. Favorizează apariţia HTA, respectiv agravarea ei, apar edeme, scade diureza, creştere ponderală. Se poate instala hipopotasemie (manifestată prin astenie, mialgii, modificări EKG, favorizarea aritmiilor ectopice), alcaloză hipocloremică (se recomandă administrarea de KCl şi o dietă hiposodată).

Acţiunea mineralocorticoidă este utilă atunci când glucocorticoizii naturali se administrează ca medicaţie de substituţie dar este dezavantajoasă în prezenţa unor afecţiuni (HTA, IC şi alte afecţiuni cardiovasculare).

➢ ***Scăderea rezistenţei la infecţii***. Glucocorticoizii prin acţiunea lor de inhibare a sistemului imunitar şi prin acţiunea lor antiinflamatoare scad capacitatea de apărare a organismului faţă de agresiunea bacteriană, virotică, micotică şi parazitară.

Înaintea începerii unui tratament cortizonic este strict necesară tratarea infecţilor şi infestărilor, indiferent de natura agentului patogen. Dacă în perioada corticoterapiei apare o infecţie, este obligatorie instituirea rapidă a tratamentului antiinfecţios ţintit şi mărirea dozei de glucocorticoid, pentru a susţine organismul faţă de stress-ul infecţios.

➢ ***Ulcer peptic***. Glucocorticoizii scad rezistenţa mucoasei gastrice la agresiunea clorhidropeptică; asocierea cu antiinflamatoarele nesteroidice potenţează această acţiune (ambele clase inhibă formarea prostaglandinelor cu rol citoprotector gastric); în plus glucocorticoizii stimulează secreţia gastrică de acid clorhidric.

Glucocorticoizii favorizează apariţia unui ulcer gastric sau duodenal caractristic, greu de evidenţiat radiologic (fără fenomene inflamatorii evidente), nedureros, dar cu frecvente complicaţii (hemoragii, perforaţii). Se recomandă asocierea la tratamentul cortizonic de antiacide şi antisecretorii gastrice.

Alte complicaţii posibile în sfera digestivă sunt perforaţia intestinală şi pancreatita acută.

➢ ***Sistem nervos central***. Glucocorticoizii stimulează SNC: stări de excitaţie, insomnie, tulburări nevrotice, psihotice, neurologice (la epileptici favorizează apariţia crizelor). Tulburările nervos-centrale de obicei dispar după oprirea corticoterapiei.

➢ ***Ochi***. În urma unui tratament sistemic de lungă durată (luni sau chiar ani) sau local (de câteva săptămâni), glucocorticoizii cresc presiunea intraoculară; glaucomul cortizonic pare a fi determinat genetic şi este de obicei reversibil. După tratamente prelungite, preferenţial la copii poate să apară cataractă (subcapsulară posterioară), de multe ori ireversibilă.

➢ ***Alte reacţii adverse***:
- ***hipercoagulabilitate***, fenomen rar, se caracterizează prin reducerea timpului de coagulare, favorizarea fenomenelor tromboembolice; în cazul bolnavilor cu risc crescut de tromboză se recomandă profilaxia cu anticoagulante;
- ***riscuri fetale***, se consideră că administrarea glucocorticoizilor trebuie făcută cu prudenţă în sarcină, în special în primul trimestru. Fără a exista date certe privind riscurile fetale, se recomandă o atentă monitorizare a nou-născuţilor în ceea ce priveşte apariţia unor semne de insuficienţă suprarenală, în cazul în care mama a fost tratată cu doze mari de glucocorticoizi în timpul sarcinii; de asemenea nu trebuie să alăpteze sub tratament cortizonic în doze mari.

În timpul unui tratament cortizonic de mai lungă durată, pentru a sesiza din timp apariţia reacţiilor adverse grave, pentru a lua măsurile corespunzătoare şi mai ales atunci când se administrează glucocorticoizii la bolnavii cu risc, se iau următoarele măsuri:

- se urmăreşte glicemia şi glicozuria (mai ales la bolnavii cu diabetici în familie);
- control radiologic al coloanei vertebrale şi gastric, pentru evidenţierea eventualei osteoporoze (atenţie crescută la femeile după menopauză) sau a unui ulcer gastro-duodenal;
- aport crescut de proteine şi administrare de anabolizante înainte de intervenţiile chirurgicale şi până la închiderea plăgii;
- la bolnavii cu predispoziţie pentru fenomene trombotice se asociază anticoagulante;
- la femeile însărcinate se administrează în doze minime şi numai în cazurile strict necesare (b. Addison, astm şi dermatoze foarte grave, etc); se administrează ACTH timp de câteva zile înainte de naştere sau corticosteroizi la nou – născut;
- în general se urmăresc: temperatura (important pentru depistarea unei infecţii), tensiunea arterială, greutatea corporală, EKG, diureza.

În multe situaţii se impune tratarea reacţiilor adverse grave:

- retenţia hidrosalină prin diuretice (în cazul tiazidelor se ţine cont de acţiunea hiperglicemiantă şi de cea hipokaliemiantă comune cu ale glucocorticoizilor);
- în cazul unei stimulări centrale excesive se administrează sedative, tranchilizante, sau chiar neuroleptice;
- crizele convulsive se antagonizează prin anticonvulsivante;
- efectele prea intense asupra metabolismului proteic şi lipidic impun uneori administrarea de anabolizante.

1.2.4. Farmacoepidemiologie

Contraindicaţii: ulcer gastro-duodenal, insuficienţă cardiacă, hipertensiune arterială, osteoporoză, atrofii musculare, insuficienţă renală avansată, diabet, psihoze, boli infectocontagioase (de exemplu varicelă, herpes), stări infecţioase (fără acoperire cu antibiotice), tendinţă la convulsii, perioadă de creştere, sarcină.

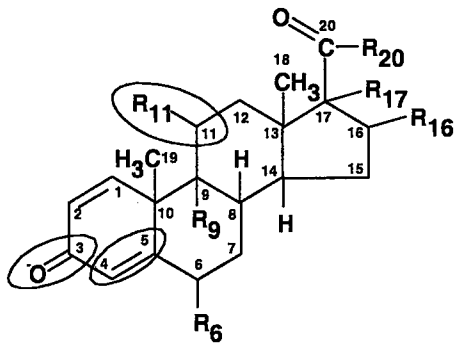
Aceste contraindicaţii, în funcţie de cazul clinic şi de necesitatea stringentă de administrare de glucocorticoizi, pot fi absolute sau relative.

1.2.5. Relaţia structură – acţiune

Modificările în structura chimică a hidrocortizonului au dat posibilitatea separării acţiunii glucocorticoide de cea mineralocorticoidă, obţinerii de compuşi cu potenţă mare, cu T 1/2 crescut, de compuşi cu posibilităţi multiple de administrare (oral, parenteral, local).

Deoarece acţiunile metabolice şi cea antiinflamatoare a glucocorticoizilor sunt mediate de aceiaşi receptori, nu este posibilă separarea efectului antiinflamator de efectele asupra metabolismului glucidic, proteic şi lipidic sau de efectul supresiv asupra axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal.

Unele proprietăţi fizico-chimice, farmacocinetice şi farmacodinamice (solubilitatea în apă şi lipide, absorbţia, legarea de proteine plasmatice, rata de metabolizare şi de eliminare, afinitatea şi acţiunea intrinsecă faţă de receptorii specifici, specificitatea acţiunilor şi potenţa) pot fi profund diferite la derivaţii de sinteză în comparaţie cu hidrocortizonul.



Denumirea	1-2	R_{11}	R_6	R_9	R_{16}	R_{17}	R_{20}
Cortizon	-	=O	—H	—H	—H	—OH	$-CH_2OH$
Hidrocortizon	-	—OH	—H	—H	—H	—OH	$-CH_2OH$
Prednison	Δ_1	=O	—H	—H	—H	—OH	$-CH_2OH$
Prednisolon	Δ_1	—OH	—H	—H	—H	—OH	$-CH_2OH$
Metilprednisolon	Δ_1	—OH	$-CH_3$	—H	—H	—OH	$-CH_2OH$
Betametazon	Δ_1	—OH	—H	—F	$-CH_3$ (β)	—OH	$-CH_2OH$
Dexametazon	Δ_1	—OH	—H	—F	$-CH_3$ (α)	—OH	$-CH_2OH$
Beclometazon	Δ_1	—OH	—H	—Cl	$-CH_3$ (β)	—OH	$-CH_2OH$
Parametazon	Δ_1	—OH	—F	—H	$-CH_3$ (α)	—OH	$-CH_2OH$
Triamcinolon	Δ_1	—OH	—H	—F	—OH	—OH	$-CH_2OH$
Flumetazon	Δ_1	—OH	—F	—F	$-CH_3$	—OH	$-CH_2OH$
Fluorometolon	Δ_1	—OH	$-CH_3$	—F	—H	—OH	$-CH_3$
Fluocortolon	Δ_1	—OH	—F	—H	$-CH_3$	—H	$-CH_2OH$
Clobetasol	Δ_1	—OH	—H	—F	$-CH_3$	—OH	$-CH_2Cl$
Mometason furoat	Δ_1	—OH	—H	—Cl	$-CH_3$	—OCO— (O)	$-CH_2Cl$
Fluticazon propionat	Δ_1	—OH	—F	—F	$-CH_3$	$-OCOC_2H_5$	$-S-CH_2-F$

Fig. XII.4. Structurile chimice ale unor corticosteroizi

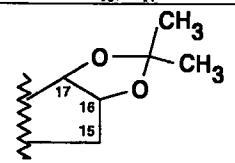
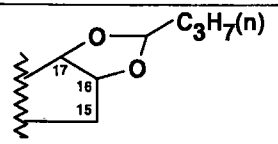
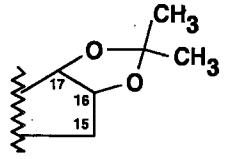
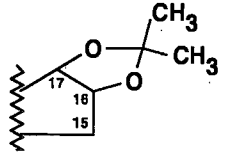
Denumirea	1-2	R_{11}	R_6	R_9	R_{16}, R_{17}	R_{20}
Desonid	Δ_1	—OH	—H	—H		$-CH_2OH$
Budesonid	Δ_1	—OH	—H	—H		$-CH_2OH$
Flunisolid	Δ_1	—OH	—F	—H		$-CH_2OH$
Fluocinolon acetonid	Δ_1	—OH	—F	—F		$-CH_2OH$

Fig. XII.5. Structurile chimice ale unor corticosteroizi, derivaţi de 16,17-acetal ciclic

Glucocorticoizii au structură steroidică cu 21 atomi de carbon (vezi fig. XII.4 şi fig. XII.5) şi se caracterizează prin:

- o dublă legătură C4-C5 şi un oxigen cetonic la C3, acestea fiind esenţiale pentru acţiunea glucocorticoidă şi mineralocorticoidă;
- un oxigen hidroxilic la C11 (β), necesar pentru acţiunea glucocorticoidă, dar nu pentru cea mineralocorticoidă; derivaţii cu oxigen cetonic la C11 sunt inactivi local);
- un oxigen hidroxilic la C21, pare a fi absolut necesar pentru acţiunea mineralocorticoidă, dar nu şi pentru cea glucocorticoidă;
- un oxigen hidroxilic la C17 (α), prezent la cei naturali şi la majoritatea celor de sinteză; steroizii fără acest hidroxil (de exemplu corticosteronul) au o apreciabilă acţiune glucocorticoidă;
- introducerea unei nesaturări C1-C2 (Δ1-derivaţi) creşte selectiv acţiunea glucocorticoidă şi implicit cea antiinflamatoare (de exemplu de 4 ori la prednison şi prednisolon comparativ cu hidrocortizonul) se măreşte astfel raportul potenţei acţiune glucocorticoidă/ acţiune mineralocorticoidă; compuşii rezultaţi sunt metabolizaţi mult mai lent comparativ cu hidrocortizonul (creşte T 1/2);
- introducerea unui atom de fluor în poziţia 9 (α) la compuşii Δ1-nesaturaţi şi substituiţi la C16 (-CH3, -OH), de exemplu triamcinolon, dexametazon, betametazon, determină creşterea marcată a acţiunii glucocorticoide;
- introducerea unui substituient la C16, (-CH3, -OH) practic anulează acţiunea mineralocorticoidă;

- prezenţa unui substituient la C6 (α) duce la efecte imprevizibile: la 6α-metilcortizon creşte acţiunea glucocorticoidă şi cea mineralocorticoidă, comparativ cu cortizonul; la 6α-metilprednisolon creşte acţiunea glucocorticoidă şi scade acţiunea mineralocorticoidă comparativ cu prednisolonul;
- anumite modificări conferă moleculei de glucocorticoid o liposolubilitate crescută mărind raportul potenţă topic/sistemic: introducerea unui acetonid între hidroxilii din C16 şi C17; esterificarea hidroxilului de la C17 (valerat), esterificarea hidroxilului de la C17 şi C21 (acetat, propionat) sau substituirea hidroxilului din C21 cu clor, duc la compuşi utilizaţi local, în plus aceşti compuşi administraţi local sunt metabolizaţi rapid (scade mult T ½);
- sărurile de sodiu ale esterilor hidroxilului de la C21 (fosfaţi, succinaţi) sunt hidrosolubili utilizaţi în urgenţe, administraţi i.v. (**vezi 1.2.2 Baze farmacocinetice**)

1.2.6. Farmacoterapie

Glucocorticoizii sunt indicaţi în două grupe principale de situaţii patologice distincte:

- ca medicaţie de substituţie în insuficienţa corticosuprarenală (cronică şi acută) de diferite cauze, ei fiind utili prin proprietăţile lor metabolice;
- ca agenţi farmacologici în boli neendocrine, ei fiind utili prin proprietăţile lor farmacologice (antiinflamatoare, imunodepresivă, antialergică) uneori şi prin cele metabolice.

1.2.6.1. Indicaţii, ca medicaţie de substituţie

- ***Insuficienţa corticosuprarenală cronică (boala Addison).*** Insuficienţa corticosuprarenală este determintă de:
  - leziuni structurale sau funcţionale a corticosuprarenalelor (insuficienţa suprarenală primară), frecvent se datorează unor procese locale autoimune, infecţioase, cancer, hemoragii, suprarenalectomie, sau sindromul imunodeficitar dobândit;
  - leziuni structurale sau funcţionale a hipofizei anterioare sau a hipotalamusului (insuficienţă suprarenală secundară), din cauze puţin cunoscute.

  Insuficienţa corticosuprarenală se caracterizează prin deficit de glucocorticoizi şi de mineralocorticoizi; se manifestă prin simptome specifice.

  Se administrează cortizoni naturali – hidrocortizon sau cortizon – administraţi oral în doze substitutive (**vezi reprezentanţi**); în situaţii de agresiune de diferite cauze se măresc dozele, la nevoie se administrează prin injectare i.m. Se asociază şi un mineralocorticoid, dieta trebuie să conţină o cantitate suficientă de sare.
- ***Insuficienţa corticosuprarenală acută.*** În mod obişnuit apare pe fondul celei cronice în situaţii de criză a organismului, la oprirea bruscă a unui tratament cortizonic de lungă durată sau în urma suprarenalectomiei.

  Fiind o situaţie de urgenţă se administrează preparate i.v. de hidrocortizon sau preparate i.m. de cortizon şi glucoză 5% în soluţie de ser fiziologic, în perfuzie i.v.; la nevoie se administrează şi adrenalină.
- ***Hiperplazia congenitală a suprarenalelor.*** Face parte din grupul afecţiunilor datorită tulburărilor genetice prin deficit enzimatic al biosintezei corticosteroizilor (în majoritatea cazurilor prin deficit de CYP 21 – **vezi biosinteza corticosteroizilor**). Deficitul de hidrocortizon şi/sau aldosteron determină secreţie crescută de ACTH (prin mecanismul cunoscut de feedback negativ) şi/sau de angiotensină II; suprarenalele sintetizează cantităţi crescute de steroizi androgani, cu efecte virilizante.

  Se administrează hidrocortizon sau cortizon, la nevoie şi fludrocortizon acetat, care au acţiune supresivă asupra secreţiei de ACTH; se normalizează şi secreţia de androgeni.
- ***La bolnavii cu sindrom Cushing în timpul şi după rezecţia chirurgicală a unei tumori secretoare de hidrocortizon.*** Se administrează doze mari de hidrocortizon.

- ***În scop diagnostic – testul de supresie prin dexametazonă.*** Glucocorticoizii cu potență mare, de obicei dexametazon, sunt folosiți pentru inhibarea secreției de ACTH, necesară diagnosticării sindromului Cushing (eliminarea urinară de metaboliți ai hidrocortizonului nu scade) și diferențierii hipercorticismului de origine hipofizară de cel prin cancer suprarenal (în cancer nu are loc modificarea eliminării urinare de corticosteroizi).

1.2.6.2. Indicații, ca agenți farmacologici (în boli neendocrine)

Dozele de glucocorticoizi utilizate în boli neendocrine sunt în general mult mai mari celor corespunzătoare secreției fiziologice și sunt dependente de natura și severitatea afecțiunii.

Glucocorticoizii nu vindecă boala, ei atenuează simptomatologia și limitează complicațiile; tratamentul are caracter *simptomatic* și *paleativ*.

➢ **Indicații corespunzătoare acțiunii antiinflamatoare**

- ***Boli inflamatorii severe***
  - *poliartrita reumatoidă (boala artrozică).* Glucocorticoizii sunt indicați numai în cazuri grave, care nu răspund la medicația specifică poliartritei reumatoide (vezi secțiunea IX). Administrarea glucocorticoizilor se face oral (prezența osteoporozei contraindică administrarea) sau prin injectare intraarticulară în situațiile când sunt afectate un număr mic de articulații printr-o inflamație persistentă;
  - *reumatism poliarticular acut.* Se administrează numai în cazuri grave care nu răspund la antiinflamatoarele nesteroidice; se administrează pe cale sistemică, obișnuit sunt necesare doze mari la începutul tratamentului, care apoi se scad progresiv. Administrarea de acid acetilsalicilic poate ușura simptomele opririi tratamentului cortizonic;
  - *artrita acută gutoasă.* În unele cazuri cortizonii pot fi utili în puseele acute; de asemenea sunt utili (în asociere cu colchicina) pentru prevenirea recăderilor.
- ***Colagenoze***

Diferite tipuri de colagenoze pot răspunde favorabil la doze mari de cortizoni: *lupus eritematos diseminat acut, nefrită lupică, lupus nervos- central, polimiozită, poliarterită nodoasă, etc.*

- ***Boli hepatice și digestive***

În general se recomandă doze mari, care apoi se scad progresiv sau doze relativ mici pe termen lung: *necroză hepatică subacută, hepatită cronică activă, forme grave de hepatită alcoolică, cazuri selecționate de ciroza, ileită (boală Crohn), colită ulceroasă.*

- ***Boli renale***

Unele dintre afecțiunile renale pot răspunde favorabil prin tratament cortizonic, cum ar fi; *glomerulonefrita rapid progresivă, sindrom nefrotic* (cazuri selecționate). În unele cazuri este avantajoasă asocierea cu citotoxice (ciclofosfamidă, azatioprină, clorambucil).

- ***Stări infecțioase***

Medicația cortizonică este utilă, chiar necesară în cazuri selecționate de infecții grave, acționând favorabil prin creșterea capacității organismului față de starea de criză și efectul antiinflamator. Acoperirea prin antibiotice și chimioterapice antibacteriene, specifice infecției respective, este obligatorie în: *febră tifoidă gravă cu complicații viscerale, infecții grave însoțite de șoc, tromboflebită toxică, forme grave de TBC pulmonar acut a seroaselor și în meningita tuberculoasă, encefalite virotice.*

➢ **Indicații corespunzătoare acțiunii antialergice și antiinflamatoare**

- ***reacții alergice grave:*** *șoc anafilactic, starea de rău astmatic și forme severe de astm bronșic, dermatoze alergice, rinită alergică, reacții alergice grave la medicamente, transplant de organe, anemie hemolitică imună, purpură trombocitopenică idiopatică, boli oftalmologice alergice și inflamatorii.*

- ***naștere prematură***
- ***stări de șoc-colaps***
- ***edem cerebral.***

➢ **Indicații corespunzătoare acțiunii imunodepresive.** Glucocorticoizii, pe baza proprietății lor limfolitice, se utilizează în unele hemopatii maligne: ***leucemie acută la copil, limfoame maligne.*** Medicația cortizonică se asociază medicației citotoxice specifice.

CORTIZON

Este un glucocorticoid fiziologic, metabolit activ al hidrocortizonului și al corticosteronului. Se utilizează ca atare și sub formă de acetat.

Fcin.:
- administrat oral, se absoarbe ușor;
- injectat i.m. ca suspensie (acetat), se absoarbe lent (Cp maximă după 2-4 ore);
- la nivel hepatic este bioactivat în hidrocortizon în 30-60 minute (fiind un C11-cetoderivat, nu este activ local).

Fter. și Fgraf. - se utilizează ca ***medicație de substituție*** în insuficiența corticosuprarenală:
- în insuficiența corticosuprarenală cronică, se administrează oral, 25-75 mg/ zi (la copii, 0,25-1,5 mg/ kg/ zi); în cazul în care calea orală este contraindicată, se injectează i.m. sub formă de suspensie apoasă (acetat), 50 mg/ zi; în situații de criză ale organismului se dubleaza doza zilnică;
- în insuficiența corticosuprarenală acută, ca doză de atac, 300-600 mg/ zi i.m. (la copii 10 mg/ kg/ zi); în măsura posibilului, se reduc dozele și se trece la administrarea orală;

HIDROCORTIZON (CORTISOL)

Este prinicipalul glucocorticoid fiziologic; se utilizează ca atare și sub formă de esteri.

Fcin.:
- administrat oral, se absoarbe ușor; Cp maximă se înregistrează după o oră;
- T 1/2 plasmatic al formei libere este de aprox. 90 minute; T½ tisular este de 8-12 ore (durată de acțiune scurtă);
- metabolizare scăzută în mixedem și crescută în tireotoxicoză; în hiperbilirubinemie, scade glucuronoconjugarea (prin competiție);
- estrogenii scad clearence-ul renal al hidrocortizonului.

Fdin.:
- acțiune antiinflamatoare de referință (1) pentru glucocorticoizi;
- retenție hidrosalină marcată, de referință (1) pentru corticosteroizi;
- activ local.

Fter. și Fgraf.: exclusiv în insuficiența corticosuprarenală cronică (b. Addison), oral, 20-60 mg/ zi, în 2-3 prize (doza mare dimineața); copii 0,25-0,5 mg/zi

➢ ***Hidrocortizon acetat.*** Antiinflamator, antialergic și antipruriginos local; se administrează prin injectare locală sau topic.

Fter și Fgraf.
- se administrează sub formă de suspensie apoasă (obișnuit, fiole a 25 mg/ ml), pentru injectare locală:
  - intraarticular sau intraligamentar (0,5-2 ml);
  - epidural sau intrarahidian (1-2 ml);
  - intralezional (0,85-2 ml, în mai multe puncte);

TABELUL XII.1

Câteva proprietăţi farmacologice şi terapeutice ale unor corticosteroizi

DENUMIREA	PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE ŞI TERAPEUTICE					
	Afinitatea relativă faţă de receptorii glucorticoizilor	*Acţiune antiinflamatorie (potenţă relativă)* / *Doze echivalente (mg oral)*	*Reţenţie hidrosalină (potenţă relativă)*	*Inhibiţie hipotalamo-hipofizară*	*Durata efectului (T ½ tisular ore)*	*Acţiune locală*
Hidrocortizon	1	1 / 20	1	+	scurtă (8-12)	++
Cortizon	0,01	0,8 / 25	0,8	+	scurtă (8-12)	0
Prednison	0,05	4 / 5	0,8	++	medie (12-36)	0
Prednisolon	2,2	4 / 5	0,8	++	medie (12-36)	++
Metilprednisolon	11,9	5 / 4	0,5	++	medie (12-36)	++
Triamcinolon	1,9	5 / 4	0	++	medie (12-36)	++
Parametazon	3,6	10 / 2	0	+++	lungă (36-72)	++
Dexametazon	7,1	25 / 0,75	0	+++	lungă (36-72)	++
Betametazon	5,4	25 / 0,75	0	+++	lungă (36-72)	++
Fludrocortizon	3,5	10 / *	125	+	medie (12-36)	*

* nu se utilizează pentru acţiuni glucocorticoide

- subconjunctival, retrobulbar (0,25-1 ml);
- transtimpanic (0,5-1 ml);
- intrasinusal (3 ml);
- submucos (0,5-1 ml) ş.a.

- preparate dermatologice şi oftalmologice pentru administrare topică, în concentraţii de 0,25-2,5 %: unguente, creme, supozitoare, emulsii, spume, loţiuni, clisme, spray-uri, etc.

În preparate pentru administrare topică se mai utilizează: **hidrocortizon butirat, hidrocortizon valerat** sau **hidrocortizonul alcool** (neesterificat).

➢ ***Hidrocortizon succinat de sodiu*** (hidrocortizon hemisuccinat sodic). Ester hidrosolubil (la pH alcalin), se injectează i.v. lent sau în perfuzie i.v.. Este inactiv local; prin hidroliză metabolică devine activ prin hidrocortizonul eliberat. Este rezervat cazurilor de urgenţă.

Fter. şi Fgraf.:

- stări de şoc, edem Quincke, edem laringian, edem pulmonar toxic, insuficienţă respiratorie acută, rău astmatic, stări septice grave (de exemplu, sindrom Waterhouse-Friderichsen), comă, encefalite şi meningite acute, criză addisoniană;
- în stările de şoc şi în situaţiile de mai sus foarte grave, se administrează 10-20 mg/ kg, o dată; în rest 100-200 mg; la nevoie, dozele se repetă după 4-6 ore.

Efectul apare după 2 ore, astfel că în situaţile critice este necesară administrarea şi a altor medicamente, care să acţioneze rapid; de exemplu, în şocul anafilactic, se administrează de urgenţă i.v. lent 0,5-1 mg adrenalină (la nevoie se repetă).

Nu se recomandă asocierea hidrocortizonului hemisuccinat în soluţie cu alte medicamente, existând numeroase incompatibilităţi.

Obişnuit, nu apar probleme de reacţii adverse, deoarece se utilizează pe termen scurt; totuşi, se recomandă urmărirea glicemiei şi glicozuriei, a apariţiei unor stări infecţioase (la nevoie, tratament antibiotic ţintit).

Contraindicaţiile sunt cele obişnuite pentru glucocorticoizi, dar tratamentul fiind de scurtă durată, ele au un caracter relativ.

➢ ***Hidrocortizon fosfat de sodiu.*** Compus hidrosolubil, utilizat în urgenţe; se injectează i.m. sau i.v.

PREDNISON

Este un Δ1-cortizon obţinut prin sinteză; ineficace local. Se utilizează în special ca atare, rar ca acetat.

Fcin.:

- se absoarbe uşor, după administrare orală, Cp maximă la 1-2 ore de la administrare;
- hepatic, se bioactivează în prednisolon;
- T 1/2 plasmatic este de 3,6 ore.

Fdin.:

- potenţa antitinflamatoare este mai mare decât cea a hidrocortizonului ;
- efect mineralocorticoid mai redus comparativ cu hidrocortizonul;
- durată de acţiune medie (12-36 ore);

Fter şi Fgraf.: este mult folosit pentru efecte farmacologice specifice, în situaţii de criză, când este necesară susţinerea organismului; indicaţiile sunt cele generale ale glucocorticoizilor (**vezi 1.2.6. Farmacoterapie**):

- se recomandă tratamente scurte, cu doze de 30-80 mg/ zi, oral, ca doze de atac (copii, 1-3 mg/ kg/ zi), fracţionat; apoi, dozele se reduc în funcţie de evoluţia clinică;
- tratamentul de întreţinere, 5-15 mg/ zi
- pentru reducerea dozelor, tratament alternativ, oprirea tratamentului, corticodependenţă, antagonizarea reacţiilor adverse grave, **vezi 1.2.3. Baze farmacotoxicologice**;

➢ ***Prednison acetat.*** Utilizat mai rar, are caracteristicile generale ale prednisonului.

PREDNISOLON

Este Δ1-hidrocortizon cu proprietăţi şi utilizări asemănătoare prednisonului; este activ local;

Fcin.:
- administrat oral sau injectat i.m., se absoarbe uşor;
- T 1/2 plasmatic aprox 2,2 ore; durată de acţiune medie (12-36 ore)

Fdin., Fter. şi Fgraf.:
- se utilizează ca antiinflamator oral; pentru indicaţii **vezi indicaţiile generale ale glucocorticoizilor;** pentru posologie, **vezi prednison;**
- în dermatologie şi oftalmologie, se utilizează diferite preparate adminstrate local, de concentraţii 0,5%;

➢ ***Prednisolon acetat.*** Rar, se utilizează pentru acţiuni sistemice (oral)
- se injectează local sub formă de suspensie (25 mg/ ml), 0,5-3 ml; pentru indicaţii, **vezi hidrocortizon acetat;**
- preparate dermatologice şi oftalmologice (0,25-0,5%).

➢ ***Prednisolon succinat de sodiu*** şi ***prednisolon fosfat de sodiu.*** Sunt esteri hidrosolubili, rezervaţi cazurilor de urgenţă; se injectează intravenos. Prednisolonul fosfat de sodiu se administrează şi prin injectare locală sau aplicaţii locale.

METILPREDNISOLON

Este derivatul 6-(α)metil- al prednisolonului, cu proprietăţi apropiate acestuia.

Fcin.:
- se absoarbe repede administrat oral sau injectat i.m.;
- T 1/2 plasmatic 3,5 ore.

Fdin.:
- efect redus asupra metabolismului proteic;
- potenţă superioară prednisolonului;
- efect slab de tip mineralocorticoid.

Fter. şi Fgraf.:
- ca antiinflamator oral;
- doză de atac, 20-60 mg/ zi; doză de întreţinere 4-20 mg/ zi;

➢ ***Metilprednisolon acetat.*** Suspensie apoasă 40 mg/ ml;
- injectat i.m. profund, în doză de 40-120 mg, la 7-10 zile; se absoarbe lent (preparat retard):
  - avantajos în situaţiile care necesită depăşirea situaţiilor de agravare a unor boli (de exemplu, în poliartrita reumatoidă sau în astmul bronşic);
  - se ţine cont de acţiunea sa de deprimare continuă (pe timpul duratei de acţiune) a axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal, respectv de riscul insuficienţei corticosuprarenale şi a corticodependenţei;
  - injectat local, 4-80 mg (0,1-2 ml suspensie), intra- sau periarticular; pentru alte injectări locale, **vezi hidrocortizon acetat.**

➢ ***Metilprednisolon succinat de sodiu.*** Formă hidrosolubilă a metilprednisolonului, rezervată pentru situaţii de urgenţă:
- în cazuri relativ grave, i.v. sau i.m, 40-80 mg o dată; la nevoie de mai multe ori/ zi;
- în cazuri foarte grave, i.v., 250-2000 mg; la nevoie se repetă la 2-6 ore (scăzând dozele); la copii 4-20 mg/ kg.

TRIAMCINOLON

Este un derivat fluorurat şi hidroxilat al prednisolonului (9α-fluor, 16α-hidroxi), cu proprietăţi asemănătoare metilprednisolonului. Se caracterizează prin:
- efect mineralocorticoid minim;
- frecvenţă mai mare de miopatie cortizonică (comparativ cu restul glucocorticoizilor);
- T 1/2 plasmatic aprox. 5 ore;
- indicaţiile generale ale glucocorticoizilor:
  - tratament de atac, 8-32 mg/ zi, oral;
  - tratament de întreţinere, 2-8 mg/ zi, oral.

➢ ***Triamcinolon acetonid.*** Suspensie apoasă, injectabilă, 40 mg/ ml (preparat retard):
- i.m., 40-120 mg o dată, la 3-6 săptămâni;
- i.articular, 20-40 mg o dată;
- i.dermic şi s.c., 1-20 mg o dată/ săptămână (în dermatologie)
- local: creme, unguente, loţiuni, 0,025-0,5% (în dermatologie).

➢ ***Triamcinolon diacetat.*** Are proprietăţi similare triamcinolonului:
- oral: tratament de atac, 8-32 mg/ zi; tratament de întreţinere, 2-8 mg/ zi;
- i.m. (suspensie apoasă), 40 mg o dată la 1-4 săptămâni;
- i.articular sau periarticular, i.lezional, 30-40 mg o dată.

➢ ***Triamcinolon hexaacetonid.*** Administrat sistemic (prin injectare), are efect de mai lungă durată decât triamcinolonul acetonid:
- i.m., 40 mg o dată;
- i.articular, 2-20 mg o dată (efect de peste 2 luni);
- i.lezional sau s.c. (în dermatologie).

PARAMETAZON

Este 6α-fluor-16α-metilprednisolon. Se caracterizează prin:
- potenţă mare şi efect de lungă durată;
- inhibiţie marcată a axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal (nu se recomandă pentru tratamente prelungite);
- lipsa efectului mineralocorticoid.

Se utilizează relativ puţin:
- oral: doză de atac, 6-12 mg/ zi; doză de întreţinere, 2-6 mg/ zi;
- i.m. (suspensie apoasă, 40 mg o dată, la intervale mai mari de 2 săptămâni);
- i.articular sau periarticular, 20-80 mg o dată.

DEXAMETAZON

Este 9α-fluor-16α-metilprednisolon. Se caracterizează prin:
- potenţă foarte mare (de exemplu, 0,75 mg este echivalent cu 5 mg prednison sau 20 mg hidrocortizon);
- nu determină retenţie hidrosalină;
- T 1/2 plasmatic 3 ore; efect de lungă durată (36-54 ore), inclusiv de deprimare a axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal;
- acţiune diabetogenă mai intensă comparativ cu restul glucocorticoizilor;
- poate produce aritmii prin hipopotasemie şi alcaloză.

Se administrează:
- oral, 1,5-16 mg/ zi (în funcţie de cazul clinic), cu respectarea riguroasă a schemelor de tratament;
- se utilizează în "*testul de supresie*" **(vezi 1.2.6. Farmacoterapie)**

- ***Dexametazon acetat.*** Suspensie apoasă, 5 mg/ ml; se injectează local, 0,1-3 ml o dată.
- ***Dexametazon fosfat de sodiu.*** Derivat hidrosolubil al dexametazonului, se administrează i.m. sau i.v. în situaţii de urgenţă, precum şi local:
  - i.v. sau i.m, 0,5-9 mg/ zi (în funcţie de severitatea cazului), fracţionat la 6 ore; după obţinerea efectului dorit se trece la administrarea orală;
  - i.articular, i.lezional, şi alte injectări locale;
  - prin infiltraţii;
  - soluţii, unguente si alte forme locale, de concentraţie 0,05-0,1% (în oftalmologie şi dermatologie).

BETAMETAZON

Este un izomer al dexametazonului (16β-metil-), cu proprietăţi similare. Se utilizează:
- ca atare (oral);
- betametazon dipropionat şi valerat (local);
- betametazon fosfat de sodiu (i.v.);
- asocieri de betametazon fosfat de sodiu cu betametazon acetat sau dipropionat; aceste asocieri au avantajul unei acţiuni cu instalare rapidă (prin componenta hidrosolubilă) şi de durată lungă (3-5 săptămâni, prin suspensie); se injectează i.m. sau i.articular.

GLUCOCORTICOIZI INDICAŢI EXCLUSIV LOCAL

Există numeroşi glucocorticoizi de sinteză care se utilizează exclusiv local (**vezi şi clasificarea glucocorticoizilor**): în dermatologie, oftalmologie, afecţiuni ale aparatului respirator (preparate nazale, pentru zona orofaringiană, în astmul bronşic), preparate otologice, etc.

Cortizonii utilizaţi local au structuri de tip:
- 11-hidroxi-; reprezentantul cap de serie este hidrocortizonul;
- 9α-fluoruraţi;
- esteri la –OH de la C17 şi C21; de exemplu acetonid, valerat, acetat, propionat, dipropionat, caproat, furoat, etc.

În multe preparate tipizate se asociază aceşti glucocorticoizi cu antibiotice-chimioterapice cu acţiune locală, antifungice şi alte medicamente.

Glucocorticoizii folosiţi în **dermatologie** sunt utili datorită acţiunii lor antiinflamatorii, antialergice şi antipruriginoase şi sunt clasificaţi în 4 grupe în funcţie de intensitatea acţiunii lor antiinflamatoare:

I. cu acţiune slabă: hidrocortizon acetat 1%, prednisolon acetat 0,5%, dexametazon 0,1%;

II. cu acţiune medie: betametazon valerat 0,05%, clobetazol butirat 0,05%, desonid 0,05%, flucinolon acetonid 0,025%, fluocortolon caproat 0,25%, triamcinolon acetonid 0,025% ş.a.

III. cu acţiune intensă: betametazon dipropionat 0,05%, betametazon valerat 0,1%, budesonid 0,025%, fluocinolon acetonid 0,2%, hidrocortizon butirat 0,1%, metilprednisolon acetat 0,1%, mometazon furoat 0,1% ş.a.

IV. cu acţiune foarte intensă: betametazon dipropionat 0,05%, clobetazol propionat 0,05%.

Se administrează local sub diferite forme farmaceutice: unguente, creme, emulsii, spume, loţiuni, spray-uri, unele sub pansamente ocluzive.

În **oftalmologie** se utilizează: hidrocortizon sau hidrocortizon acetat 1%, prednison acetat sau fosfat de sodiu 0,1-1%, prednisolon 0,5%, triamcinolon acetonid 0,1%, desonid 0,25%, dexametazon sau dexametazon fosfat de sodiu 0,1%, betametazon 0,1%, fluorometalon 0,1-0,25%, medrison 1%.

Se condiţionează sub formă de soluţii, suspensii, unguente simple sau în asociaţie cu antibiotice şi/sau antiseptice.

În **astmul bronşic** sever se administrează glucocorticoizi oral, inhalator sau în urgenţe (crize grave de astm bronşic, stare de rău astmatic), intravenos (**vezi medicaţia antiastmatică**). Inhalator se administrează: beclometazon dipropionat, budesonid, dexametazon izonicotinat, flunisolid, fluticazon şi triamcinolon acetonid.

Se administrează fie sub formă de aerosoli presurizaţi şi dozaţi, fie ca pulbere inhalată prin curent inspirat.

Există **preparate nazale** (soluţii, aerosoli, pulberi, suspensii, spray-uri ş.a), care se administrează în: rinite alergice, rinite congestive, rinosinuzite alergice infectate, edeme după intervenţii endonazale. Unele preparate asociază la glucocorticoizi antibiotice, antiseptice, vasoconstrictoare-decongestionante.

Principalii glucocorticoizi din preparatele nazale sunt: beclometazon dipropionat, budesonid, tixocortol pivalat, fluticazon propionat, mometason, triamcinolon, hidrocortizon, betametazon.

Produsele otologice pot conţine: hidrocortizon, dexametazon sau dexametazon fosfat, fluocinolon acetonid (uneori asociate cu antibiotice), sub formă de soluţii sau suspensii. Se administrează în otite acute externe, otite acute medii, otite medii supurate, etc.

1.3. MINERALOCORTICOIZI

Mineralocorticoizii sunt biosintetizaţi în zona glomerulară a corticosuprarenalei, principalul hormon fiind **aldosteronul**; se formează şi cantităţi reduse de **dezoxicorticosteron.**

Aceşti hormoni reglează metabolismul *electroliţilor* şi al *apei.*

Biosinteza mineralocorticoizilor are ca punct de plecare colesterolul ca şi în cazul glucocorticoizilor şi androgenilor corticosuprarenali (**vezi 1.1 Baze fiziologice şi biochimice şi figurile XII.1 şi XII.2**).

ALDOSTERONUL. Secreţia zilnică de aldosteron, în condiţii normale, este de aprox. 0,125 mg. Reglarea secreţiei se face în funcţie de: volemie (prin sistemul renină-angiotensină, respectiv prin angiotensina II), bilanţul sodic şi bilanţul potasic.

ACTH-ul stimulează într-o manieră discretă producţia de mineralocorticoizi, ea fiind sub controlul efectiv al angiotensinei II (**vezi 1.1**).

Mecanism de acţiune: mineralocorticoizii acţionează asupra receptorilor intracelulari specifici de tip I (pentru mineralocorticoizi) de la nivelul celulelor ţintă într-o manieră asemănătoare glucocorticoizilor (**vezi mecanism de acţiune la nivel molecular al glucocorticoizilor**). Aceşti receptori au următoarele localizări: în special la nivelul tubilor colectori renali, dar şi în colon, pancreas, glande salivare şi sudoripare, hipocamp.

Complexul receptor-mineralocorticoid, ajuns din citoplasmă în nucleu, comandă genic sinteza unor proteine specifice care apoi activează canalele şi pompele membranare ale sodiului. Procesul determină creşterea numărului moleculelor de Na^+, K^+-atepază (proteină enzimatică) din membrana basolaterală a celulelor tubulare implicate în transportul ionilor de Na^+ şi K^+. Astfel este stimulată reabsorbţia tubulară activă din tubul contort distal şi tubul colector al Na^+, precum şi secreţia – prin schimb ionic – a K^+ şi H^+.

În condiţiile de hiperfuncţie corticosuprarenală au loc o retenţie hidrosalină, hipokaliemie, tendinţă la alcaloză; urina este bogată în potasiu şi acidă. De asemenea, creşte presiunea arterială (creşte reactivitatea vasculară la catecolamine şi angiotensină II). În insuficienţa corticosuprarenală, fenomenele sunt inversate.

Hiperaldosteronismul primar (sindromul Conn) se manifestă prin: HTA, polidipsie cu poliurie, astenie musculară cu crize de tetanie, hipokaliemie, hipernatremie, alcaloză, eliminare urinară crescută de aldosteron şi metaboliţi. Etiopatogenia este de natură tumorală, mai rar datorită unor hiperplazii corticosuprarenale.

Hiperaldosteronismul secundar este mai frecvent în ciroză sau ascită cu edeme şi în edemele carenţiale.

Hiperaldosteronismul se manifestă şi în cadrul sindromului Cushing.

Retenţia hidrosalină şi hipopotasemia se combat prin diuretice antialdosteronice.

În boala Addison, la nevoie, se asociază la hidrocortizon sau cortizon un mineralocorticoid.

Aldosteronul, practic, nu se utilizează ca medicament.

DEZOXICORTICOSTERON

Este un mineralocorticoid fiziologic cu potenţă mică, secretat în cantităţi mult mai mici decât aldosteronul.

Ca medicament se reproduce prin sinteză şi se utilizează fie prin injectare i.m. sub formă de soluţie uleioasă, fie sub forma de suspensie apoasă (acetat); obişnuit, sunt necesare doze mari comparativ cu secreţia fiziologică.

Fter. şi Fgraf.:

- în insuficienţa corticosuprarenală acută se administrează 5 mg la 12 ore, timp de 2 zile, apoi 5 mg/ zi, timp de 2 zile (se asociază cu cortizon);
- în insuficienţa corticosuprarenală cronică (mai puţin utilizat) se injectează 5 mg la 2-3 zile;
- în stări de deshidratare marcată (vomă, diaree, postoperator, toxicoza sugarului) se injectează 5-10 mg/ zi; la copii 10 mg/m^2/zi.

FLUDROCORTIZON

Steroid de sinteză (9α-fluorohidrocortizon) cu slabe efecte glucocorticoide şi moderate mineralocorticoide.

Fter. şi Fgraf.:

- insuficienţă corticosuprarenală cronică, 0,1-0,3 mg/ zi oral (în asociaţie cu cortizon sau hidrocortizon);
- poate fi util în hTA esenţială sau în sindromul ortostatic.

Fludrocortizon acetat. Suspensie apoasă, se utilizează ca aniinflamator prin injectare intra- sau periarticulară şi în oftalmologie, sub formă de soluţii sau unguente.

1.4. CORTICOTROFINA (ACTH)

Corticotrofina sau ACTH-ul este un hormon secretat de hipofiza anterioară; are structură peptidică liniară cu o secvenţă de 39 aminoacizi, primii 24 sunt indispensabili pentru acţiune, ei fiind specifici pentru diferite specii animale; restul imprimă specificitatea antigenică.

Pentru anumite amănunte fiziologice şi interrelaţiile în cadrul axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal, **vezi 1.1.**

ACTH-ul stimulează sinteza şi secreţia de hidrocortizon si mai puţin de aldosteron şi androcorticoizi.

Mecanism de acţiune: acţionează specific asupra unor receptori membranari a căror stimulare comandă activarea adenilatciclazei cu cresterea cantităţii de AMPc; acesta stimulează steroidogeneza în corticosuprarenală prin mobilizarea colesterolului spre mitocondrii.

Efectele ACTH-ului sunt de fapt efectele hidrocortizonului a cărui secreţie şi sinteză o stimulează; principalele efecte sunt cele metabolice şi acţiunea antiinflamatoare.

Are şi proprietăţi în afara celor datorate stimulării corticosuprarenalei (manifeste la doze mari): pigmentarea pielii (stimulează melanocitele), lipoliză în ţesutul adipos ş.a.

ACTH-ul ca medicament. Se dozează în unităţi internaţionale (u.i.); se administrează prin injectare i.m. sau i.v. în perfuzie (structura peptidică nu permite administrarea orală).

Fcin.: se absoarbe lent după injectarea i.m.; T½ plasmatic după administrare i.m. este de 15-20 minute.

Fter. şi Fgraf.: eficacitatea ACTH-ului este dependentă de integritatea şi capacitatea secretorie a corticosuprarenalelor. Teoretic, indicaţiile ACTH-ului coincid cu cele ale glucocorticoizilor:

- în insuficienţa corticosuprarenală determinată de hipofuncţia hipofizară (hipopituitarism);
- în afecţiuni inflamatorii (fără a avea un beneficiu faţă de glucocorticoizi);
- pentru evaluarea capacităţii funcţionale a corticosuprarenalei;
- dozele zilnice sunt 25-50 u.i., intramuscular sau 12,5-25 u.i. în perfuzie i.v.

Unele rezultate bune obţinute prin administrarea ACTH-ului în astmul bronşic, pemfigus, anumite afecţiuni neurologice (scleroză în plăgi, hipsaritmie) sunt discutabile, nefiind suficient argumentate ştiinţific.

Ftox.: reacţiile adverse sunt cele ale glucocorticoizilor (**vezi 1.2.3. Baze farmacotoxicologice**), la care se adaugă reacţii adverse alergice (datorită structurii chimice polipeptidice); rar, şoc anafilactic.

ACTH-ul poate deprima, în cazul unei secreţii excesive de hidrocortizon, axul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal, cu aceleaşi consecinţe ca la administrarea glucocorticoizilor.

ACTH retard (complexe corticotrofină-carboximetilceluloză) se administrează i.m., 40 u.i. o dată/ zi.

TETRACOSACTID

Tetracosactidul (corticotrofina β 1-24) este o peptidă de sinteză cu secvenţa primilor 24 de aminoacizi din structura corticotrofinei naturale.

Fter. şi Fgraf.:

- are aceleaşi indicaţii ca şi ACTH-ul; se administrează i.m. sau i.v., 0,25 mg/zi (1 mg corespunde la 100 u.i. ACTH);
- pentru diagnosticul insuficienţei corticosuprarenale; se injectează 0,25 mg i.m. sau i.v., apoi se dozează (după 30-60 minute) hidrocortizonemia. Răspunsul subnormal indică insuficienţă corticosuprarenală primară sau secundară.

Ftox.: riscul reacţiilor alergice este ceva mai mic comparativ cu ACTH-ul; restul reacţiilor adverse sunt comune.

Preparate de tetracosactid retard. Se injectează i.m. sub formă de suspensii de tetracosactid acetat asociat cu hidroxid de zinc.

Fter. şi Fgraf.:

- afecţiuni reumatice inflamatorii, crize de gută, colagenoze, crize ale sclerozei în plăgi ca şi în unele forme de eplilepsie la copii;
- I mg o dată sau, în cazuri grave, de 2 ori/ zi; dozele se reduc treptat, ajungându-se la 1 mg o dată/ săptămână.
- la copii, doza de atac este de 0,25-1 mg/ zi, cea de întreţinere 0,25-0,5 mg la 2-8 zile.

1.5. ANTICORTICOIZI

În realitate, anticorticoizii sunt fie substanţe inhibitoare ale biosintezei şi acţiunii steroizilor corticosuprarenali, fie substanţe toxice directe asupra celulelor corticosuprarenale.

Metiraponul, aminoglutetimida, şi **ketoconazolul** inhibă selectiv anumite enzime ale citocromului P450 implicate în biosinteza corticosteroizilor;

Trilostanul este un inhibitor competitiv al transformării pregnenolonului în progesteron; în plus este şi un antagonist al receptorilor glucocorticoizilor.

Mitotanul este un agent adrenocorticolitic prin acţiune toxică asupra celulelor corticosuprarenale (vezi figura XII.2).

METIRAPON

Metiraponul inhibă cu o relativă selectivitate citocromul P450 11β, respectiv biosinteza hidrocortizonului; inhibă şi citocromul P450aldo, respectiv biosinteza aldosteronului (vezi figura XII.2).

Fter. şi Fgraf.:
- în hipercorticism, prin neoplasm suprarenal sau prin tumori secretoare de ACTH ectopic; se administrează 4g/ zi;
- ca terapie adjuvantă la pacienţii sub iradiere hipofizară sau, în combinaţie cu alte substanţe, pentru inhibarea steroidogenezei; 500-700 mg, de 3-4 ori/ zi;
- în scop diagnostic, pentru testarea capacităţii secretorii de ACTH a adenohipofizei.

Ftox.: în caz de administrare cronică.

RA:
- hirsutism prin creşterea sintezei de androgeni (anterior blocului enzimatic);
- HTA prin creşterea nivelului 11-dezoxicorticosteronului.;
- greaţă, vomă, cefalee, sedare, erupţii cutanate.

AMINOGLUTETIMIDA

Aminoglutetimida inhibă, în primul rând, citocromul P450scc, limitând astfel biosinteza steroizilor corticosuprarenali (vezi figura XII.2); de asemenea, inhibă citocromul P450 11β şi aromataza, enzime care catalizează conversia androgenilor în estrogeni, având astfel acţiune antiestrogenică.

Fter.: este utilizată pentru scăderea secreţiei de hidrocortizon şi în tratamentul unor tumori hormonosensibile (prostată, cancer mamar):
- sindrom Cushing prin carcinom suprarenal sau prin producţie ectopică de ACTH;
- cancer mamar hormonodependent (la femei la menopauză sau cu ovarectomie bilaterală);
- cancer de prostată.

Fgraf.: oral, 250 mg de 4 ori/ zi (sau mai mult); uneori este necesară asocierea de mineralocorticoizi.

Ftox.: produce reacţii adverse gastrointestinale, neurologice, uneori erupţii mucopapilare.

Aminoglutetimida nu se asociază cu dexametazon, deoarece stimulează metabolizarea glucocorticoidului.

KETOCONAZOL

Ketoconazolul este o substanţă antimicotică (**vezi secţiunea XVIII**), care în doze mari inhibă citocromii P450 17α şi P450scc, împiedicând astfel sinteza steroizilor corticosuprarenali şi testiculari.

Au fost obţinute unele rezultate bune în sindromul Cushing şi în unele tumori secretoare de steroizi hormonali.

Necesitatea dozelor mari (600-1200 mg/ zi), generatoare de reacţii adverse (hepatotoxicitate ş.a), îi limitează utilizarea.

Asocierea ketoconazolului cu antihistaminice nesedative (aztemizol, terfenadin, etc.) le scade acestora metabolizarea prin inhibiţie enzimatică (inhibă CYP3A4 hepatic) şi astfel favorizează tahiaritmii ventriculare.

TRILOSTAN

Trilostanul limitează biosinteza cortisteroizilor şi a progesteronului prin inhibarea 3β-hidroxisteroid dehidrogenazei (vezi figura XII.2).

Poate fi util pentru tratamentul sindromului Cushing.

MITOTAN

Mitotanul are o structură foarte apropiată de cea a clorofenotanului (DDT); are o acţiune citotoxică asupra celulelor corticosuprarenale normale sau neoplazice (are o oarecare selectivitate asupra zonei fasciculate).

Administrarea substanţei coincide cu o rapidă reducere a nivelului plasmatic şi urinar al corticosteroizilor şi metaboliţilor lor. Acest efect este util atât pentru stabilirea dozelor terapeutice, cât şi în hipercorticism (sindrom Cushing) de natură adreno-tumorală sau prin hiperplazia corticosuprarenalelor.

Fter. şi Fgraf.: cancer suprarenal inoperabil; se administrează iniţial 2-6g/ zi oral (cel mult 16g/zi), tratamentul se continuă cel puţin 3 luni (dacă apar efecte favorabile se continuă indefinit).

Ftox.: frecvent, reacţii adverse, uneori severe.

RA:
- greaţă, vomă, somnolenţă, letargie, dermatite, tremor;
- posibilă afectare renală, hepatică şi a măduvei hematopoetice.

MIFEPRISTON

Mifepristonul este un antagonist al receptorilor progesteronului (acţionează asupra ambelor configuraţii, A şi B), fiind în realitate un tipic anticorticoid.

La doze mari, inhibă şi receptorii glucocorticoizilor, blocând astfel reglarea de tip feedback a axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal determinată de creşterea nivelului endogen de ACTH şi hidrocortizon. Prin această inhibiţie a acţiunii glucocorticoizilor este studiat potanţialul terapeutic în hipercorticism.

Antagoniştii mineralocorticoizilor sunt discutaţi la diuretice (**vezi VI.1. - diuretice antialdosteronice**)

2. HORMONI TIROIDIENI ŞI ANTITIROIDIENE

2.1. HORMONI TIROIDIENI

2.1.1. Baze biochimice

Tiroida, cea mai voluminoasă glandă endocrină (25 – 30 g), este situată în partea anterioară a gâtului, într-o lojă fibroasă. Este formată din doi lobi uniţi între ei printr-o porţiune de ţesut glandular numit istm. Structural, ţesutul glandular tiroidian este format dintr-un număr mare de foliculi sau acini secretori, care secretă un lichid vâscos denumit coloid folicular (acesta conţine tiroglobulină, glicoproteină cu greutate moleculară mare şi cu conţinut crescut în tirozină, principalul substrat al sintezei hormonilor tiroidieni). Tiroida secretă zilnic două categorii de hormoni: levotiroxina (T_4) şi liotironina (T_3), cu rol esenţial în metabolismul energetic şi în procesele de creştere. Secreţia zilnică este de aproximativ 0,08 mg hormoni (0,075 mg T_4 şi 0,005 mg T_3).

Etapele biosintezei hormonilor tiroidieni sunt:
- captarea iodului ionic din sânge, de către celulele foliculare, prin mecanism activ stimulat de TSH;
- oxidarea enzimatică a iodului cu formare de radicali liberi sau ioni iodinium (I^+);
- iodarea tirozinei şi formarea monoiodtirozinei (MIT) şi diiodtirozinei (DIT);

- condensarea celor două combinaţii organice ale iodului cu formarea tetraiodtirozinei sau levotiroxina (T_4) şi triiodtironinei sau liotironină (T_3); cuplarea este catalizată de peroxidaza tiroidiană;
- legarea hormonilor tiroidieni de tiroglobulină, care reprezintă o formă de depozit a acestor hormoni.

Sinteza normală a hormonilor tiroidieni necesită la adult un aport zilnic de 0,06-0,1 mg de iod anorganic. Aceste necesităţi pot fi acoperite prin ingestia a 0,25-0,3 mg de iod în 24 ore (din iodul ingerat zilnic, doar o treime participă la sinteza hormonilor tiroidieni, excesul se elimină pe cale renală sau se depune în muşchi, oase şi piele).

Reglarea secreţiei tiroidiene, în funcţie de necesităţile metabolice ale organismului, se realizează prin intervenţia sistemului hipotalamo-hipofizar, pe de o parte şi a hormonilor tiroidieni circulanţi, pe de altă parte. Hipofiza secretă hormonul tireotrop denumit tireotrofină (TSH), care activează captarea iodului în celulele glandulare şi intervine în toate etapele biosintezei hormonilor tiroidieni; în plus stimulează proteoliza tiroglobulinei, favorizând eliberarea T_3 şi T_4 în circulaţie.

La rândul său, secreţia de TSH se află sub controlul neurohormonului hipotalamic TRH (hormon eliberator de tireotrofină), sau tireoliberină.

Autoreglarea secreţiei tiroidiene în funcţie de concentraţia hormonilor circulanţi, se face prin mecanism de feed-back negativ (creşterea concentraţiei de T_3 şi T_4 duce la scăderea secreţiei de TSH).

2.1.2. Baze fiziopatologice şi farmacodinamice

2.1.2.1. Acţiuni fiziologice şi farmacodinamice

Hormonii tiroidieni acţionează în principal asupra proceselor metabolice pe care le intensifică şi stimulează procesele de creştere şi dezvoltare a organismului.

Pe plan **metabolic**, cresc consumul de oxigen şi metabolismul energetic al tuturor ţesuturilor şi organelor, excepţie făcând creierul, splina plămânii, retina şi gonadele. Cresc activitatea enzimelor microzomale, iar la doze mari are loc decuplarea fosforilării oxidative cu degajare de căldură (acest efect explică intervenţia lor în termoreglare). Ca urmare a intensificării reacţiilor oxidative celulare, pot creşte metabolismul bazal cu 60-100% peste valorile normale atunci când secreţia tiroidiană este în exces. Cresc termogeneza având acţiune calorigenă.

Metabolismul **protidic** este stimulat la doze mici prin creşterea sintezei proteice a unor proteine sau enzime, iar la doze mari este crescută dezaminarea, balanţa azotată devenind negativă.

Metabolismul **lipidic** este stimulat, cu creşterea lipolizei, scăderea rezervelor de lipide şi a colesterolului.

Asupra metabolismului **glucidic** acţionează în sens hiperglicemiant. Cresc absorbţia intestinală a glucozei prin stimularea hexokinazei intestinale care conjugă glucoza exogenă, au acţiune glicogenolitică hepatică şi stimulează arderea periferică a glucozei cu eliberare de energie.

Hormonii tiroidieni stimulează creşterea şi dezvoltarea prin două tipuri de acţiuni:
- stimulează formarea şi eliberarea hormonilor de creştere
- efect direct stimulant asupra ţesuturilor.

Stimulează maturarea **sistemului nervos** (în special a unor regiuni din scoarţa cerebrală şi cerebel), cresc activitatea spontană a neuronilor corticali. Stimulează **creşterea oaselor** şi procesul de osteoliză.

Pe **aparatul cardiovascular** au efect stimulator crescând frecvenţa cardiacă, forţa de contracţie, debitul cardiac, tensiunea arterială şi consumul de oxigen al miocardului.

La nivelul **aparatului digestiv** cresc secreţia de acid clorhidric şi pepsină şi peristaltismul.

Deficitul producţiei de hormoni tiroidieni sau rezistenţa ţesuturilor la aceştia determină apariţia unui complex de manifestări clinice care poartă numele de ***hipotiroidism***. Insuficienţa tiroidiană severă poartă numele de **mixedem** şi se caracterizează prin:

- *tulburări cardiace*: scăderea forţei de contracţie şi a frecvenţei cardiace, scăderea debitului cardiac, creşterea rezistenţei vasculare prin vasoconstricţie (consecinţă a scăderii termogenezei), scăderea fuxului sanguin al ţesuturilor, în special la nivelul tegumentelor, cardiomegalie datorită edematierii şi infiltrării fibrelor miocardice cu mucopolizaharide.
- *tulburări digestive*: are loc o creştere moderată în greutate, scăderea peristaltismului digestiv care poate mima ileusul mecanic.
- *tulburări neurologice*: scade fluxul sanguin cerebral, iar consumul de oxigen este normal, ceea ce poate duce la fenomene de ischemie cerebrală; la adult scade capacitatea intelectuală, diminuă memoria recentă, apar defecte de vorbire, predomină somnolenţa şi letargia.
- *tulburări ale funcţiei de reproducere*: la bărbat se înregistrează impotenţă sexuală şi oligospermie, iar la femei fertilitatea este redusă şi frecvenţa avorturilor creşte.
- *tulburări metabolice*: scade sinteza şi metabolizarea proteinelor, scade absorbţia glucozei din intestin şi intrarea ei în ţesuturi, scade metabolizarea lipidelor cu creşterea nivelului seric al colesterolului şi apariţia dislipidemiei cu LDL crescut şi HDL scăzut.

Prin creşterea secreţiei de TSH apare *hiperplazia tiroidiană* şi apariţia guşei, care poate fi însoţită sau nu de mixedem.

Absenţa congenitală a tiroidei sau incapacitatea genetică a glandei de a secreta hormoni tiroidieni duce la apariţia ***cretinismului guşogen***, caracterizat prin: dezvoltare fizică şi psihică deficitară, piele uscată şi îngroşată, guşă endemică, deformări osoase şi ale dentiţiei, dezvoltare întârziată a organelor genitale.

Interrelaţii hormonale:

La doze mari inhibă secreţia de tirotropină hipofizară (mecanism de autoreglare a funcţiei tiroidiene).

Adrenalina stimulează sinteza de T_3 şi T_4 prin activarea receptorilor beta adrenergici (între aceste două categorii de substanţe apare sinergism de potenţare). Excesul de ACTH şi cortizol (eliberaţi mai ales în stress) inhibă secreţia de TSH şi hormoni tiroidieni.

2.1.2.2. Mecanism de acţiune

Hormonii tiroidieni acţionează la trei nivele:

a) pe ***receptori nucleari*** prezenţi în ţesuturile cele mai reactive: hipofiză, ficat, miocard, rinichi, muşchi striaţi, plămân şi creier (receptorii se găsesc sub mai multe forme izoforme, cei mai importanţi fiind $TR\alpha_1$ şi $TR\beta_1$). Complexul format între hormonii tiroidieni şi receptori acţionează în nucleu, prin legare de secvenţe specifice ale ADN, unde se modulează transcripţia unor gene;

b) pe ***receptori din membrana mitocondrială***, cu rol important în reglarea oxidărilor celulare;

c) pe ***receptori din membranele celulare*** cu creşterea captării glucozei şi aminoacizilor în celule şi cu stimularea Na^+/ K^+ATP-azei membranare.

2.1.3. Farmacotoxicologie şi farmacoepidemiologie

În general, hormonii tiroidieni la **doze mari** produc fenomene de **hipertiroidie** caracterizate prin exacerbarea acţiunilor farmacodinamice la nivelul aparatelor şi sistemelor. La nivel **SNC** produc: hiperexcitabilitate, insomnie, ameţeli, tremurături. Pe **aparatul cardiovascular** produc tahicardie, palpitaţii, crize de angor; la bolnavii cu mixedem sau afecţiuni

cardiace produc reacţii adverse, uneori letale. La nivel **digestiv** se înregistrează anorexie, diaree, scădere în greutate; iar la nivel **cutanat** congestie cutanată, transpiraţii.

Contraindicaţii .

Hormonii tiroidieni sunt contraindicaţi în:

- afecţiuni tiroidiene: tireotoxicoză, cancer tiroidian, tirodită;
- afecţiuni cardiace: cardiopatie ischemică, insuficienţă cardiacă, tahicardie, hipertensiune arterială;
- alte afecţiuni: tuberculoză evolutivă, osteoporoză, denutriţie, insuficienţă corticosuprarenală;
- intoleranţă la iod.

Precauţii:

- diabet zaharat (este necesară ajustarea dozelor de hipoglicemiante).

2.1.4. Farmacoterapie

Indicaţia principală a hormonilor tiroidieni este ca medicaţie de substituţie în hipotiroidism. La bolnavii cu mixedem produc creşterea consumului de oxigen şi a metabolismului bazal, normalizând temperatura corpului. Cresc frecvenţa cardiacă şi normalizează mişcările respiratorii. Cresc diureza cu dispariţia edemelor, scad greutatea corporală. La nivel SNC, hormonii tiroidieni cresc tonusul cortical, aducând la normal activitatea psihică.

La copii cu hipotiroidism intensitatea efectelor este dependentă de momentul începerii tratamentului şi de regularitatea administării. Astfel, administrarea în primele 3 luni de viaţă asigură în majoritatea cazurilor dezvoltarea fizică şi psihică normală.

Terapia de supstituţie se face cu trei tipuri de preparate: levotiroxină (T_4), liotironina (T_3) şi pulbere de glandă tiroidă.

2.1.5. Interacţiuni medicamentoase

Hormonii tiroidieni **potenţează** efectele farmacodinamice şi/sau farmacotoxicologice pentru următoarele grupe de medicamente:

- anticoagulante cumarinice, cu riscul apariţiei hemoragiilor, deoarece hormonii tiroidieni cresc catabolismul factorilor coagulării dependenţi de vitamina K;
- antidepresive triciclice, le potenţează efectele adverse cardiace

Hormonii tiroidieni, **scad** efectele, pentru:

- glicozide cardiotonice prin favorizarea epurării şi scăderea sensibilităţii miocardului la acestea (este necesară creşterea dozei de glicozid cardiotonic);
- insulină şi antidiabetice orale (deoarece stimulează metabolismul glucidic), fiind necesară creşterea dozelor de antidiabetic.

Efectul **hormonilor tiroidieni poate fi scăzut** la asociere cu:

- colestiramina, antiacide cu aluminiu, sulfat feros, sucralfat, care scad absorbţia hormonilor tiroidieni;
- fenitoina, carbamazepina, rifampicina cresc metabolizarea tiroxinei, datorită efectului lor inductor enzimatic;
- amiodarona scade conversia T_4 în T_3 şi poate inhiba acţiunea T_3.

TIROIDA

Propr. fiz. chim:

Preparat de origine animală (pulbere de tiroidă de bou, porc, oaie) uscată, standardizat după conţinutul în iod (conţine 0,2 – 0.5 % iod).

Fdin.:

Conţine levotiroxină şi liotironină şi produce toate efectele descrise la hormonii tiroidieni.

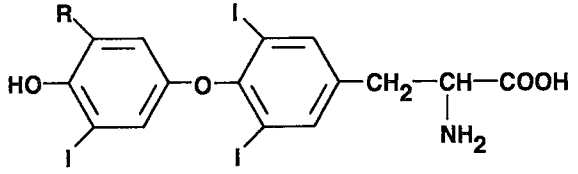
Ftox.:

Extractele naturale şi preparatele brute au dezavantajele unui conţinut de iod inegal, compoziţie variabilă de levotiroxină şi liotironină (cu fluctuaţii ale liotironinei serice), impurităţi proteice cu risc alergizant.

Fgraf.:

Doza zilnică la adult este de 75-220 mg. La copii până la 3 ani 10-20 mg/zi. La copii 3-15 ani 20-100-200 mg/zi.

Tratamentul se începe cu doze mici care se cresc treptat în funcţie de efectele clinice evidente sau de apariţia reacţiilor adverse. Latenţa instalării efectului este de 1-2 zile, iar intensitatea maximă se atinge după 7-10 zile de tratament. Efectul se menţine 3-4 săptămâni după întreruperea administrării. Pentru evitarea cumulării se administrează 4-5 săptămâni cu 2-3 zile pauză.



Tiroxina (3,5,3`,5`-Tetraiodotironina, T_4) [R =—I]

Liotironina (3,5,3`-Triiodotironina, T_3) [R =—H]

Fig. XII.6. Structurile chimice ale hormonilor tiroidieni

LEVOTIROXINA

Fcin.:

Absorbţia din tubul digestiv este variabilă şi limitată (35-65%) pentru preparatele convenţionale; absorbţie crescută pentru preparatele moderne (aproximativ 80%). Alimentele scad biodisponibilitatea orală.

Transportul în sânge se face în procent mare legat de α_1 şi α_2 globuline (99%). Biotransformarea hepatică se face prin deiodare, dezaminare oxidativă şi conjugare. Eliminare predominant biliară (conjugaţii ajunşi în intestin pot suferi circuit enterohepatic).

Fdin.:

Levotiroxina substituie hormonul corespunzător şi se biotransformă în liotironină. După administrare orală latenţa este de 12-14 ore, efectul maxim apare după aproximativ 10 zile şi durează 2-3 săptămâni.

Fgraf.:

În hipotiroidism doza uzuală pentru adulţi este de 0,0017mg/kg/zi. Se începe cu doze mici, 0,025-0,05 mg/zi, care se cresc progresiv la intervale de 2 săptămâni în funcţie de efectul terapeutic sau de apariţia reacţiilor adverse (nervozitate, palpitaţii, pierdere în greutate). Nu se depăşesc 0,2 mg/zi.

La bolnavii cardiaci se începe cu doze mai mici, 0,0125-0,05 mg/zi, sub supraveghere clinică şi control EKG.

Pentru evitarea cumulării dozele de menţinere se administrează 4-5 zile pe săptămână cu 2-3 zile pauză. La copii dozele necesare sunt:

- 1-6 luni, 0,01-0,015 mg/kg;
- 6 luni -1 an, 0,008-0,01 mg/kg;

- 1 an -5 ani, 0,006 mg/kg;
- 5-15ani, 0,003-0,006 mg/kg.

Tratamentul se face cu controlul nivelului plasmatic al tirotropinei şi al tiroxinei libere.

După tiroidectomie subtotală a guşii nodulare, carcinom tiroidian, se administrează pentru efectul supresiv de inhibare a secreţiei de tirotropină. Doza supresivă obişnuită este 200 mg o dată pe zi.

La bolnavi cu hipertiroidism trataţi cu antitiroidiene se administrează în scop substitutiv pentru menţinerea stării de eutiroidie.

În coma mixedematoasă se administrează i.v., 0,2-0,4 mg/zi levotiroxină sodică, apoi se continuă cu 0,05-0,1 mg/zi până când este posibilă administrarea orală.

Deoarece scade producţia de hidrocortizon, în acestă situaţie se administrează şi hidrocortizon hemisuccinat 200-300 mg iniţial, apoi 100 mg/zi.

LIOTIRONINA

Fcin.:

Biodisponibilitatea orală este mare (95%); transportul în plasmă se face legat de proteine (cca 99%) iar biotransformarea este asemănătoare T_4; t 1/2, este 1-3 zile.

Fdin.:

Potenţă mai mare, efect mai rapid şi durată mai scurtă comparativ cu T_4. Dozele echiactive sunt: 0,025 mg liotironină şi 0,1 mg levotiroxină.

Fter.:

Este folosită rar ca tratament substitutiv deoarece durata efectului este scurtă şi potenţa preparatelor diferită, iar riscul reacţiilor adverse cardiace este mare. Există preparate care asociază levotiroxină şi liotironină (Novothyral, Thyreoton, în proporţie 4/1-5/1).

Preparatele prezintă dezavantajul că produc creşteri ale liotironinei peste limita fiziologică, cu nivele scăzute ale levotiroxinei, ceea ce duce la mărirea nejustificată a dozei.

Fgraf.:

Administrarea se face oral, astfel:

- Adulţi, 0,02-0,06 mg/kg/zi; doza se poate creşte în fiecare săptămână cu 0,01-0,02 mg, în funcţie de nevoi. Doza de menţinere se stabileşte după 1-2 săptămâni de tratament.
- Copii: 1-6 luni 0,005-0,01-0,02 mg; 7-12 luni 0,02-0,04 mg; copii mici 0,02-0,04 mg; şcolari 0,02-0,06 mg.

2.2. ANTITIROIDIENE

2.2.1. Baze patologice

Tireotoxicoza, este un sindrom determinat de excesul de hormoni tiroidieni circulanţi. În majoritatea cazurilor este datorat producţiei excesive de hormoni tiroidieni, de aceea se poate considera similar cu hipertiroidismul.

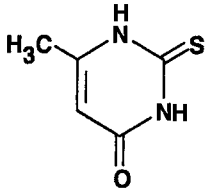
Simptomele clinice datorate excesului de hormoni circulanţi, sunt:

- cardiace: tahicardie sinusală, fibrilaţie atrială
- digestive: creşterea poftei de mâncare, scaune frecvente
- neuropsihice: insomnii, labilitate psihoafectivă
- neuromusculare: astenie fizică, tremor al extremităţilor.

Starea generală este caracterizată prin scădere ponderală marcată, apetit crescut sau păstrat şi intoleranţă la căldură.

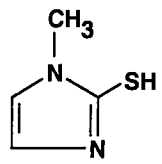
Boala Graves Basedow, este o formă de tireotoxicoză cu cauză autoimună, caracterizată prin prezenţa guşei, sindrom exoftalmic şi mixedem pretibial. Autoanticorpii sunt TRAb (TSH Receptor Antibody) şi sunt reprezentaţi de imunoglobuline care se leagă specific de receptorul TSH.

Derivaţi de tiouracil

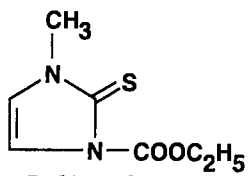


Metiltiouracil

Derivaţi de 2-mercaptoimidazol



Tiamazol (Metimazol)



Carbimazol

Fig. XII.7. Structurile chimice ale unor antitiroidiene

2.2.2. Farmacodinamie

Tratamentul hipertiroidiei, include următoarele categorii de medicamente, clasificate după mecanismul de acţiune:

- Substanţe **care împiedică sinteza hormonilor tiroidieni** (Antitiroidiene propriu-zise):
  - derivaţi de tiouracil: metil-, benzil-, propiltiouracil;
  - derivaţi de imidazol: carbimazol, tiamazol;
- Substanţe **care diminuă captarea iodului în tiroidă**: *iod, perclorat de potasiu, neuroleptice fenotiazine: clorpromazină;*
- Substanţe **care antagonizează efectele hormonilor circulanţi** (Antitiroxiniene): *beta adrenolitice;*
- Substanţe **care produc iradierea locală** a tiroidei: *iod radioactiv.*

2.2.3. Antitiroidiene propriu zise

2.2.3.1. Farmacocinetică

Substanţele utilizate în terapie sunt:

- ***derivaţi de tiouracil***: metiltiouracil, propiltiouracil, benziltiouracil
- ***derivaţi de 2 – mercaptoimidazol***: carbimazol, tiamazol.

Absorbţia din tubul digestiv este crescută, aproximativ 70–80 % . Distribuţia se face preferenţial în tiroidă. Trec prin bariera placentară şi în laptele matern. T1/2 plasmatic, variază în limite largi (2 ore la propiltiouracil şi 6 ore la tiamazol). Eliminarea se face prin biotransformare hepatică şi pe cale renală.

2.2.3.2. Farmacodinamie

Mecanismele acţiunii antitiroidiene constau în *inhibarea formării levotiroxinei şi liotironinei*, prin :

- împiedicarea oxidării şi organificării iodului, reacţii catalizate de peroxidaza tiroidiană;
- împiedicarea procesului de cuplare a celor doi derivaţi iodaţi, monoiodtirozina (MIT) şi diiodtirozina (DIT);
- propiltiouracil inhibă conversia periferică a levotiroxinei în liotironină;
- tiamazol inhibă sinteza anticorpilor cu tropism pentru receptorii tirotrofinei, care apar în boala Graves.

2.2.3.3. Farmacotoxicologie şi contraindicaţii

Reacţiile adverse produse de antitiroidiene sunt .

- *hipotiroidism*, care apare în cazul administrării unor doze mari, administrate timp îndelungat; hipofuncţia tiroidiană este caracterizată prin: oboseală, crampe musculare, creşterea volumului tiroidei fără formare de coloid folicular (acest efect este datorat creşterii secreţiei de tirotrofină), infiltraţie mixedematoasă, mai ales la nivelul pleoapelor.
- *tulburări digestive*: greaţă, vomă, diaree; la nivel hepatic pot produce, mai rar, hepatită (prin citoliză la propiltiouracil şi prin colestază la tiamazol), fenomen reversibil la oprirea tratamentului;
- *reacţii alergice cutanate*;
- *tulburări sanguine*: leucopenie (când numărul leucocitelor scade la mai puţin de 3000/mm^3 se întrerupe tratamentul). La o parte din bolnavi poate apare brusc agranulocitoza (mecanismul de apariţie este idiosincrazic);
- dacă administrarea se face în sarcină, după luna a-3-a, produc la făt hipotiroidism; pentru propiltiouracil s-au semnalat şi efecte teratogene; administrate la femei care alăptează, trec în laptele matern şi produc hipotiroidism la sugar.

Este ***contraindicată*** administrarea antitiroidienelor în caz de:

- leucopenie,
- la femei care alăptează şi la gravide,
- în afecţiuni tiroidiene : tiroidită, guşă toxică, cancer de tiroidă.

2.2.3.4. Farmacoterapie

Indicaţia terapeutică principală este ***hipertiroidismul*** în forme uşoare şi medii, la copii şi adulţi tineri, la bătrâni cu stare fiziologică precară.

Eficacitatea este mai mare la persoanele tinere, cu boală recentă şi guşă mică, beneficiul terapeutic manifestându-se prin reducerea volumului tiroidei şi dispariţia simptomelor clinice.

În boala Graves Basedow, latenţa până la apariţia efectului este lungă şi variabilă (de la 3 săptămâni până la câteva luni). Scade hiperexcitabilitatea nervoasă şi se ameliorează tulburările cardiovasculare; se normalizează metabolismul bazal, creşte greutatea corporală (normalizarea stării clinice se obţine în 1-2 luni).

Tratamentul de atac se face cu doze mari, iar după obţinerea ameliorării clinice se trece la doza de menţinere. Pentru stabilirea acestei doze se urmăreşte răspunsul clinic şi se măsoară nivelele tiroxinei şi tirotrofinei serice.

Durata tratamentului este 2–3 ani, iar în caz de recădere se reia tratamentul pentru timp scurt, sau în funcţie de situaţie se administrează radioiod.

Antitiroidienele sunt indicate şi la bolnavi la care se va face tiroidectomie.

2.2.4. Derivaţi de tiouracil

METILTIOURACIL

Fcin.:

Are o biodisponibilitate variabilă după administrare pe cale orală, cuprinsă între 50-80 %. Circulă în sânge legat în proporţie mare de proteinele plasmatice; din această cauză trece limitat prin placentă şi în laptele matern şi este antitiroidianul care se poate administra la femeile însărcinate şi care alăptează.

Are t1/2 plasmatic scurt (aproximativ 2 ore), dar efectul este de lungă durată, deoarece se acumulează în tiroidă.

Epurarea se face predominant prin biotransformare hepatică, iar metaboliţii glucurono-conjugaţi se elimină renal.

Fdin.:

Împiedică sinteza hormonilor tiroidieni şi conversia levotiroxinei în liotironină.

Ftox.:

Produce reacţiile adverse comune tionamidelor.

Fter., Fgraf.:

Se administrează oral, la adulţi în doză de 300 – 500 mg/zi, în 3-4 prize, timp de 7-10 zile, apoi se continuă cu doza de menţinere de 50-200 mg/zi – administrarea se face după mese.

La copii mai mari de 3 ani doza de atac este 2 mg/kg/zi, apoi se reduce doza în funcţie de răspunsul clinic.

2.2.5. Derivaţi de imidazol

CARBIMAZOL

Fcin.:

Are absorbţie bună după administrare orală, iar în organism se transformă în tiamazol activ.

Fdin.:

Are potenţă mai mare comparativ cu propiltiouracil, fiind activ şi la bolnavi refractari la derivaţi de tiouracil. Normalizează frecvenţa cardiacă şi hiperexcitabilitatea SNC la scurt timp după începerea tratamentului, iar metabolismul bazal crescut revine la normal în 2 – 3 luni.

Ftox. :

Produce reacţiile adverse comune antitiroidienelor şi în mod particular, alopecie reversibilă spontan chiar în condiţiile continuării tratamentului.

Fter.:

Este indicat în: hipertiroidie, adjuvant în terapia cu radioiod, preparare pentru tiroidectomie.

TIAMAZOL

Fdin.:

Este metabolitul activ al carbimazolului cu efect antitiroidian.

Fter.:

Este indicat în boala Graves Basedow, în cazul preparării pentru tiroidectomie, ca adjuvant în terapia cu radioiod.

Fgraf.:

Se administrează oral, în doză de 15-60 mg/zi, timp de 1-2 luni până la obţinerea stării de eutiroidie, apoi se continuă cu doze de menţinere cuprinse între 5-30 mg/zi în 1-3 prize, timp de 6 luni-2 ani.

La copii, doza iniţială este de 10 mg/kg/zi, iar doza de menţinere este jumătate din doza de atac.

2.2.6. Substanţe care diminuă captarea iodului în tiroidă

IOD

Fcin.:

Administrat oral, are absorbţie bună din tubul digestiv. După absorbţie, se concentrează în tiroidă (captarea se face prin mecanism de transport activ, stimulat de TSH), mai ales la bolnavi cu hipotiroidism.

Trece în salivă, în laptele matern, în glandele salivare, difuzează prin bariera placentară. Excreţia se face predominant renal, dar cantităţi mai mici se elimină şi prin bilă, salivă, suc gastric şi secreţiile bronşice.

Fdin.:

Iodul şi iodurile în doze mici participă la sinteza hormonilor tiroidieni; sunt utile pentru a substitui deficitul de iod din apă şi alimente, pentru profilaxia şi tratamentul guşii endemice.

La doze mai mari (peste 6 mg/zi), la bolnavi cu hipertiroidism, are efect antitiroidian, ducând la scăderea metabolismului bazal şi la corectarea unor simptome clinice cauzate de hiperfuncţia tiroidiană.

Mecanismele acţiunii antitiroidiene, sunt:

- inhibarea mecanismului transportor activ care asigură iodocaptarea tiroidiană;
- împiedicarea sintezei derivaţilor iodaţi;
- blocarea procesului de eliberare a hormonilor tiroidieni.

Dacă administrarea iodului se face la persoane cu funcţie tiroidiană normală, în doze mari (de exemplu pentru efectul expectorant), această stare nu se modifică (foarte rar poate apare guşă cu hipotiroidism).

Ftox.:

Administrat în doze mari persoanelor cu eutiroidie, poate produce hipotiroidie.

Are efect alergizant intens, alergiile manifestându-se prin: prurit, erupţii urticariene, sau prin forme mai grave: boala serului (derivaţii iodaţi radioopaci, i.v.), şoc anafilactic.

La folosire abuzivă (doze mari, administrate timp îndelungat), apare intoxicaţia cronică, denumită iodism, manifestată prin: hipersalivaţie, rinită şi conjunctivită seroasă, erupţii cutanate acneiforme.

Fter.:

Indicaţiile terapeutice ale iodului sunt:

- pregătirea preoperatorie a bolnavilor înaintea tiroidectomiei: iniţial se obţine starea de eutiroidie prin administrare de tionamide, apoi timp de 10-14 zile, înainte intervenţiei chirurgicale se continuă administrarea de iod (scopul administrării este de a scădea sinteza hormonilor tiroidieni şi pentru a micşora vascularizaţia glandei).
- în caz de iradiere accidentală (deoarece împiedică iodocaptarea şi blochează tiroida);
- în hipertiroidism are utilizare limitată, deoarece sunt necesare doze mari de iod, iar efectul diminuă în timp, chiar dacă se continuă administrarea.

2.2.7. Substanţe care produc iradierea locală a tiroidei

IOD RADIOACTIV

Fcin.:

După administrare pe cale orală, sub formă de soluţie de iodură de sodiu, iodul radioactiv se absoarbe bine din tubul digestiv. Se acumulează în glanda tiroidă. Semiviaţa biologică este de aproximativ 8 zile.

Fdin.:

În tiroidă, unde se acumulează emite două tipuri de raze, *beta* şi *X*. Razele ***beta*** au ***penetrabilitate mică*** (400-2000 μm) şi realizează iradierea locală a tiroidei. Prin acest mecanism de acţiune se produce necroza celulelor foliculare şi dispariţia coloidului folicular.

Razele ***X*** au ***penetrabilitate mare*** şi permit evidenţierea capacităţii de iodocaptare a tiroidei.

Ftox.:

Ca reacţii adverse poate produce :

- hipotiroidism, mai ales la bolnavi cu guşă toxică difuză (din această cauză nu este recomandată utilizarea lui la tineri şi copii);
- cancer tiroidian şi leucemii;
- la femei însărcinate, după primul trimestru de sarcină, poate leza tiroida copilului.

Fter.:

Iodul radioactiv are următoarele indicaţii terapeutice :

- În *scop diagnostic*: datorită radiaţiilor X emise, pentru explorarea şi evaluarea tulburărilor tiroidei.
- În *scop terapeutic*, în *tratamentul hipertiroidis*mului, la bolnavi cu vârsta peste 40 de ani (în cazul existenţei unor boli cardiace grave, tireotoxicoză, vârstă înaintată, se corectează în prealabil hipertiroidia prin administrare de tionamide, dar administrarea acestora se întrerupe cu 5 – 7 zile înaintea administrării iodului radioactiv). În cancer tiroidian, se preferă în cazul cancerului recurent, metastazat la care nu se poate realiza supresie hormonală; se asociază eventual cu levotiroxină, pentru a suprima secreţia de tirotrofină (aceasta favorizează dezvoltarea tumorii).

3. INSULINA ŞI ANTIDIABETICELE DE SINTEZĂ

3.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

Diabetul zaharat este considerat o boală de metabolism cu evoluţie cronică, caracterizat din punct de vedere biochimic prin tulburări ale metabolismului glucidic cu hiperglicemie şi glicozurie, la care participă secundar şi tulburări ale metabolismului lipidic şi protidic.

Este datorat absenţei relative sau absolute de insulină, iar în unele cazuri se cunoaşte un determinism genetic.

Diabetul zaharat este caracterizat prin hiperglicemie (glicemia depăşeşte 100mg/100ml sânge) şi glicozurie (atunci când se depăşeşte pragul renal de reabsorbţie a glucozei, 300-400 mg glucoză/minut). Glucoza prezentă în urina tubulară acţionează ca un diuretic osmotic, apărând poliurie.

Ca o consecinţă a poliuriei apare polidipsia, însoţită de tulburări electrolitice. Datorită neutilizării glucozei, creşterii gluconeogenezei din proteinele proprii şi datorită deshidratării, apare pierderea ponderală, mai intensă în diabetul juvenil. Denutriţia determină apariţia de polifagie.

Tulburările metabolismului glucidic, antrenează şi dereglări ale metabolismului lipidic, acestea nemaifiind degradate până la CO_2 şi apă.

În sânge se acumulează corpi cetonici, ceea ce determină scăderea rezervei alcaline şi a pH-ului sanguin.

Clasificarea diabetului zaharat se face după mai multe criterii:

- După criteriul **etiopatogenic** :
  - **A) Diabet zaharat primar**
    - **Diabet zaharat primar familial:**
      - prediabet
      - diabet zaharat latent
      - diabet zaharat clinic manifest
    - **diabet zaharat nefamilial (dobândit)**
  - **B) Diabet zaharat secundar**
    - pancreatic
    - endocrin
    - para sau postterapeutic
    - post sress acut sau cronic
- După criterii **clinice** :
  - criteriul terapeutic :
    - diabet zaharat insulinodependent
    - diabet zaharat insulinoindependent

- criteriul vârstei bolnavului la debutul diabetului :
  - diabet zaharat juvenil (debut până la 20 de ani)
  - diabet zaharat al adultului tânăr (debut 21–40 de ani)
  - diabet zaharat al adultului (debut 41–65 de ani)
  - diabet zaharat al vârstnicului (debut după 65 de ani)

3.2. BAZE FARMACODINAMICE

Clasificarea medicamentelor antidiabetice după *origine , structură chimică şi mecanism de acţiune*:

- substanţe naturale: ***insulina***
- **substanţe de sinteză:**
  - sufoniluree – substanţe care cresc eliberarea insulinei din pancreas şi utilizarea glucozei în ţesuturi: ***tolbutamid, clorpropamid, glibenclamid, glipizid, gliquidon, gliclazid, glimepirid***
  - biguanide – substanţe care cresc glicoliza anaerobă, active şi în caz de pancreatectomie: ***metformin, buformin***
  - oze – inhibitoare ale alfaglucozidazei: ***acarboza***
  - tiazolidine – agonişti pe receptorii nucleari PPAR-gama (receptori activatori ai proliferării peroxizomilor): ***rosiglitazon, pioglitazon***
  - alte structuri – inhibitoare ale aldoreductazei: ***tolrestat, epalrestat***
    – adjuvante: ***repaglinid***

3.3. HORMONI

INSULINA

Proprietăţi biochimice:

Este un hormon polipeptidic secretat de celulele beta ale insulelor pancreatice. Este formată din 51 de aminoacizi, dispuşi în două lanţuri polipeptidice A si B, legate între ele prin două punţi disulfidice.

Insulina se formează din precursori, pre-proinsulina din care se formează proinsulina (prin ruperea unui segment peptidic de la capătul lanţului B), apoi insulina (prin ruperea unui segment din lanţul peptidic C). Insulina monomer activă se depune în granulele intracelulare.

Insulina a fost dozată iniţial biologic, o unitate fiind considerată cantitatea necesară la iepure pentru a scădea glicemia pe nemâncate la 45 mg/100 ml.

Pentru preparatele purificate, moderne, unitatea se defineşte la greutate: 1 mg de insulină standard conţine 24-28 u.

Preparatele utilizate în terapeutică, au un conţinut de 40 u/ml sau 100 u/ml.

Fcin:

Insulina este inactivată după administrare orală, în intestin. Administrată injectabil s.c. trece în ţesuturi unde este captată si degradată de insulinază. Are T1/2 scurt, 0,6 ore; 1-2 ore forma cristalizată administrată s.c.

Excreţia se face renal, în cantităţi mici.

Fdin:

Acţiunile metabolice ale insulinei sunt:

- metabolismul **glucidic**:
  - asigură utilizarea tisulară a glucozei prin stimularea pătrunderii acesteia în muşchi şi adipocite şi prin stimularea fosforilării oxidative în hepatocite, celule musculare şi adipocite;

  - creşte depozitele de glicogen prin două mecanisme: induce sinteza glucokinazei şi glicogen sintetazei stimulând transformarea glucozei în glicogen si scade glicogenoliza hepatică;
- metabolismul **protidic**:
  - favorizează sinteza proteinelor în muşchi datorită creşterii disponibilului de aminoacizi (deoarece inhibă gluconeogenza hepatică şi uşurează transportul aminoacizilor) şi prin stimularea sintezei ribozomale în celulele musculare.
- metabolismul **lipidic:**
  - creşte **anabolismul lipidic** prin creşterea disponibilului de acizi graşi (prin hidroliza lipoproteinelor de către lipoproteinlipază), stimulează sinteza trigliceridelor, scade lipoliza (inhibă lipaza din adipocite).
- **stimulează Na+/K+ ATPaza** membranară şi creşte influxul celular al ionilor de potasiu.

Mecanism molecular de acţiune:

Insulina acţionează pe receptorii membranari specifici care au structură tetramerică. Acest receptor este format din 2 heterodimeri, fiecare compus dintr-o subunitate alfa (la suprafaţa membranei) care posedă sediul de legare al insulinei si o subunitate beta (traversează membrana aflându-se predominant intracelular), cu activitate tirozinkinazică. Cele două subunităţi sunt legate printr-o punte disulfidică.

După legarea insulinei pe receptori la nivelul subunităţilor alfa se transmite semnalul subunităţilor beta si are loc autofosforilarea rapidă a unor resturi de tirozină si activarea tirozinkinazei.

Ftox:

La supradozare apare ***hipoglicemie*** însoţită dē simptome vegetative (datorită eliberarii compensatorii de catecolamine: transpiraţii, hipertensiune, tahicardie, paloare), psihice (anxietate, iritabilitate, confuzie), digestive (foame, greaţă), nervoase (ameţeli, paralizii, tremurături, convulsii). Dacă valoarea glicemiei scade sub 40mg/100ml fenomenele sunt grave apărând delir, convulsii, comă, moarte.

Preparatele de insulină insuficient purificate produc ***fenomene alergice*** manifestate prin: urticarie, eritem, edeme.

La locul injectării subcutanate apar ***lipodistrofii*** manifestate prin lipoatrofie sau lipohipertrofie. Fenomenul se evită prin schimbarea locului injecţiei.

Uneori efectul insulinei diminuă sau dispare, fenomen numit ***insulino-rezistenţă***. Fenomenul este întâlnit la preparatele clasice şi mai ales la insulina bovină insuficient purificată si este datorat apariţiei de anticorpi specifici care inactivează insulina exogenă.

Preparatele purificate sunt mai puţin imunogene şi acest fenomen nu apare.

Fter:

Insulina reprezintă o medicaţie de substituţie în diabetul juvenil şi la adulţi în formele severe, diabet insulino-dependent şi în diabet cetozic.

Se utilizează temporar la diabetici cu neuropatie şi retinopatie evolutivă.

Fepid:

Este ***contraindicată*** administrarea insulinei în:

- insuficienţa hipofizei anterioare
- insuficienţa corticosuprarenelă
- miocardită

Precauţii:

- angină pectorală
- hipopotasemie
- hiperaciditate gastrică
- administrarea preparatelor retard în diabet cu complicaţii cetoacidozice, cu infecţii, intervenţii chirurgicale (la care este necesar un control permanent al dozei de insulină administrată).

Fgrafie:

Insulinele utilizate în terapeutică se obţin de la diferite specii de animale: din pancreasul de bovine sau porcine şi insulină umană.

În prezent insulina umană se prepară predominant prin inginerie genetică (insulină umană biosintetică), şi este produsă de tulpini nepatogene de E. coli la care s-a inserat gena specifică pentru insulină.

Preparatele de insulină animală conţin hormonul provenit de la o specie (insuline ''monospecie'') sau un amestec de hormon bovin şi porcin.

Preparatele de insulină pot conţine impurităţi: dezamidoinsulină, proinsulină, agregate de insulină şi proinsulină. Indicator al purităţii preparatelor de insulină este conţinutul în proinsulină care se dozează radioimunologic (acesta reflectă şi concentraţia altor impurităţi). Conform standardelor există două tipuri de preparate: insuline standard care conţin proinsulină 10-25 ppm (părţi per milion) şi insuline purificate care conţin proinsulină mai puţin de 10 ppm.

Ritmul administrării şi posologia depind de tipul de insulină, funcţie de latenţa şi durata acţiunii:

1. Insuline cu acţiune de scurtă durată (latenţa 15-30 min, efect maxim la 3 ore, durata 6-8 ore, uneori 16 ore). Pentru controlul glicemiei este nevoie de 2-4 administrări în 24 ore.

Preparatele din această categorie sunt:

- insulina injectabilă neutră (soluţie neutră de zinc insulină cristalină; dozele necesare la adult sunt de 12 - 20 u înainte de mesele de dimineaţă, prânz şi seară).
- insulină zinc amorfă suspensie (este o suspensie neutră de complex insulină zinc).

2. Insuline cu acţiune intermediară (latenţa 1-2 ore, efect maxim la 6-12 ore şi durata 18-24 ore). Sunt necesare 2 administrări/zi, dimineaţa şi seara.

3. Insuline cu acţiune lentă şi durabilă (latenţa 4-6 ore, efect maxim la 14-20 ore şi durata efectului 20-36 ore). Se administrează o dată/zi.

3.4. SULFAMIDE ANTIDIABETICE

3.4.1.Farmacocinetică

Sulfamidele antidiabetice se absorb bine din tubul digestiv. Se leagă de proteinele plasmatice în proporţie mare (mai mult de 90%). Epurarea se face predominant hepatic prin acetilare sau renal. T1/2 este variabil, fiind lung pentru clorpropamidă (25-42 ore) şi scurt pentru glipizidă (2-4 ore).

3.4.2. Farmacodinamie

Mecanismele de actiune hipoglicemiante comune pentru toate sulfamidele antidiabetice sunt:

- Mecanism ***pancreatic***: stimulează secreţia pancreatică de insulină, având eficacitate mare în condiţiile în care se pastrează capacitatea secretorie a celulelor beta pancreatice. Cresc nivelul insulinei, efect avantajos la diabeticii non-insulinodependenţi.

Mecanismul **molecular** de acţiune constă in fixarea sulfamidelor pe receptorii membranari de la nivelul celulelor pancreatice şi scăderea conductanţei pentru potasiu. Se produce depolarizarea celulară, urmată de deschiderea canalelor de calciu şi creşterea calciului intracelular. Acesta se leagă de calmodulină şi activează proteinkinaze specifice care produc excitoza celulelor de insulină. Ineficacitatea sulfamidelor antidiabetice este datorată fenomenului de "down reglare" a receptorilor pancreatici ca urmare a administrării repetate.

- Mecanisme ***extrapancreatice***: la nivel hepatic cresc numărul receptorilor insulinici crescând reactivitatea acestor celule la acţiunea hormonului. Diminuă glicogenoliza şi gluconeogeneza, crescând glicogenul hepatic. Diminuă lipoliza şi cresc lipogeneza în

ţesutul adipos. Cresc utilizarea glucozei în muşchi. În administrarea cronică scad secreţia de glucagon, probabil prin creşterea secreţiei de insulină şi somatostatină.

Sulfamidele antidiabetice au şi ***alte acţiuni***:

- cresc secreţia şi aciditatea sucului gastric;
- diminuă activitatea colinesterazei din stomac, intestin subţire şi sânge;
- efect hipotiroidian;
- efect fibrinolitic (tolbutamida, clorpropamida).

3.4.3. Farmacotoxicologie

Reacţiile adverse produse de sulfamidele antidiabetice sunt:

Efecte secundare

Hipoglicemia apare în caz de supradozare sau în cazul insuficienţei renale sau hepatice. În insuficienţa hepatică diminuă capacitatea de metabolizare (pentru substanţele epurate predominant hepatic), iar în insuficienţa renală se produce cumularea datorită scăderii ratei de eliminare netransformate sau scăderii metabolizării în rinichi.

Efectul este mai intens la vârstnici (la care se utilizează dozele mai mici) sau în cazul asocierii cu medicamente care pot creşte nivelul plasmatic al sulfamidelor prin diverse mecanisme.

Tulburări digestive manifestate prin greaţă, vomă, diaree.

Efecte toxice sau alergice cutanate (apar frecvent în primele 2 luni de tratament) şi constau în prurit, erupţii maculopapulare, eritem polimorf, dermatită exfoliativă; discrazii sanguine de natură alergică, agranulocitoză, pancitopenie, trombocitopenie.

Produc **anomalii** fetale dacă sunt administrate în timpul sarcinii.

3.4.4. Interacţiuni medicamentoase

- **Farmacocinetice**: apar în etapa de transport în sânge, metabolizare, eliminare, astfel:
  - **potenţează** efectul hipoglicemiant (prin creşterea concentraţiilor plasmatice a sulfamidelor): anticogulante cumarinice, fenilbutazona, cloramfenicol prin deplasare de pe proteinele plasmatice şi/sau inhibarea metabolizării, acidul acetilsalicilic în doze mari (deplasare de pe proteine), alcool etilic în ingestie acută (inhibă metabolizarea), probenecid (inhibă eliminarea)
  - **scad** eficacitatea sulfamidelor inductorii enzimatici: barbiturice.
- **Farmacodinamice**:
  - **potenţează** efectul hipoglicemiant al sulfamidelor antidiabetice, propranolol (prin blocarea receptorilor beta 1 maschează reacţiile vegetative, consecinţă a hipoglicemiei), acid nicotinic în doze mari, biguanide antidiabetice, insulina (acţiuni metabolice sinergice).
  - **scad** efectul sulfamidelor antidiabetice: diuretice tiazidice şi furosemid (inhibă funcţia celulelor beta pancreatice), simpatomimetice, glucocorticosteroizi, estrogeni (efect metabolic hiperglicemiant).
  - efect de **tip disulfiram** în cazul ingestiei de băuturi alcoolice.

TOLBUTAMIDA

Fcin:

Absorbţie rapidă şi completă din tubul digestiv. T1/2 mediu, este aproximativ, 6 ore. Legare de proteinele plasmatice mare (97%). Metabolizare hepatică, cu formarea de metaboliţi inactivi.

Fgraf:

Oral, înaintea meselor comprimate de 0,5 g, administrate în 2-3 prize zilnice.

Tolbutamida sodică se administrează iv pentru proba hipoglicemiei provocate (pentru explorarea tulburărilor metabolismului glucidic).

Este preferabilă administrarea la vârstnici, deoarece efectul este uşor controlabil.

Se evită administrarea în insuficienţa hepatică

CLORPROPAMID

Fcin:

Absorbţie bună din tubul digestiv. T1/2 mediu este 35 ore, de aceea are efect de lungă durată (efectul se menţine 20-60 ore). Metabolizare hepatică lentă, cu formare de metaboliţi activi (apar variaţii interindividuale mari). Eliminare renală ca atare şi ca metaboliţi activi. T1/2 în anurie, ajunge la 200 ore.

Fdin:

Efectul hipoglicemiant este mai intens comparativ cu tolbutamida.

Are efect antidiuretic în diabet insipid prin stimularea secreţiei de vasopresină şi prin sensibilizarea rinichiului la acţiunea acesteia.

Ftox:

Produce hipoglicemie prelungită frecvent la bătrâni, în cazul administrării în insuficienţa renală sau hepatică. La doze mai mari de 500 mg/zi poate apare icter.

La nivel sanguin produce leucopenie trecătoare, trombocitopenie (prin mecanism toxic).

Fgraf:

Oral, o priză zilnică, în diabet zaharat 250 mg, dimineaţa. În diabet insipid se administrează 125-500 mg/zi.

GLIBENCLAMID

Fcin:

Absorbţie medie din tubul digestiv, cu diferenţe de biodisponibilitate între diverse preparate şi diferenţe interindividuale mari (40-93%). T1/2 este 4,5-7 ore. Legare în proporţie mare de proteinele plasmatice (97%). Este metabolizat şi inactivat în ficat şi se elimină prin urină şi bilă ca metaboliţi.

Fdin:

Efectul hipoglicemiant are potenţă mare, dozele echiactive fiind: 5 mg glibenclamidă, 1000 mg tolbutamidă, 250 mg clorpropamidă.

Fgraf:

Oral, iniţial 2,5-5 mg/zi în una sau 2 prize (cu 1-2 ore înainte de masă).

GLIPIZID

Fcin:

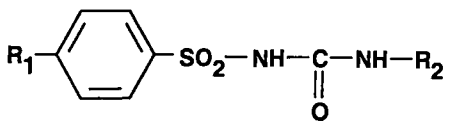
Absorbţie rapidă din tubul digestiv, diminuată în prezenţa alimentelor. T1/2 este 2-4 ore. Biotransformare hepatică în proporţie de 5%. Eliminare renală (65% în 24 ore) şi prin fecale.

Fdin:

Are efect hipoglicemiant cu durată scurtă de acţiune, 6-12 ore, de aceea riscul reacţiilor adverse hipoglicemice este mic.

Fgraf:

Se administrează oral, cu 15-20 minute înainte de masă. Iniţial 2,5-5 mg şi apoi se poate creşte cu 2,5-5 mg până la doza optimă. Dacă apar semne de hipoglicemie, doza zilnică se împarte în 2 prize, dimineaţa şi seara.



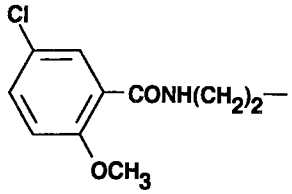
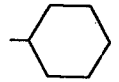
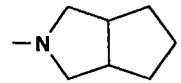
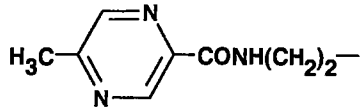
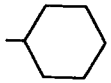
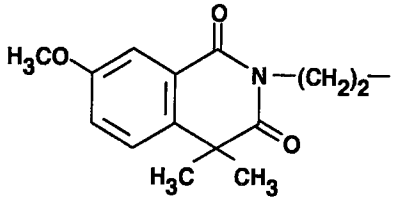
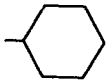
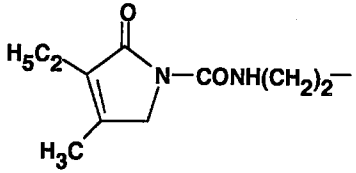
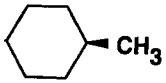
Denumirea	R_1	R_2
Generaţia 1		
Tolbutamid	H_3C-	$-C_4H_9$
Clorpropamid	$Cl-$	$-C_3H_7$
Generaţia a 2-a		
Glibenclamid		
Gliclazid	H_3C-	
Glipizid		
Gliquidon		
Glimepirid		

Fig. XII.8. Structurile chimice ale unor antidiabetice orale, derivaţi de sulfoniluree

GLICLAZID

Fdin:
Hipoglicemiant cu proprietăţi asemănătoare gliclazidei, dar cu potenţă mai mică. Durata efectului este 10-16 ore. Apare efect favorabil asupra microangiopatiei diabetice. Scade agregarea plachetară şi creşte fibrinoliza.

Fgraf:
Oral, iniţial 40-80 mg/zi. Se poate creşte la 160 mg/zi în 1-2 prize.

GLIQUIDON

Fcin:
Absorbţie rapidă din tubul digestiv. Metabolizare hepatică intensă cu formare de metaboliţi inactivi. Se elimină predominant biliar. T1/2 este 1,5 ore.

Fdin:
Hipoglicemiant cu durată scurtă de acţiune, aproximativ 3 ore.

Fgraf:
Se administrează oral, 30-60 mg de 1-2 ori/zi.

3.5. BIGUANIDE ANTIDIABETICE

3.5.1. Farmacodinamie

Efectul antihiperglicemiant apare prin mecanisme **extrapancreatice.** Biguanidele antidiabetice nu stimulează pancreasul endocrin, fiind active în absenţa acestuia, în diabet aloxanic, după hipofizectomie şi suprarenalectomie.

Asupra metabolismului glucidic acţionează antihiperglicemiant, scăzând glicemia crescută a diabeticilor (spre deosebire de sulfamide antidiabetice şi insulină care sunt hipoglicemiante). Inhibă neoglucogeneza şi glicogenoliza hepatică. Inhibă absorbţia glucozei din intestin. Stimulează glicoliza anaerobă. Favorizează captarea glucozei în muşchi şi ţeutul adipos şi stimulează oxidarea acesteia. Efectul biguanidelor este cu atât mai slab cu cât diabetul este mai echilibrat.

Alte efecte: scad greutatea corporală la diabetici (efect anorexigen), spre deosebire de sulfamidele antidiabetice şi de insulină care produc uneori creşterea greutatii corporale; scad concentraţia plasmatică a VLDL şi a trigliceridelor (în tratament prelungit scad sinteza hepatică a lipoproteinelor cu densitate foarte mică); scad oxidarea acizilor graşi; au efecte fibrinolitice şi antiagregante plachetare.

3.5.2. Farmacotoxicologie şi contraindicaţii

Produc tulburări digestive, mai frecvent la începutul tratamentului manifestate prin anorexie, gust metalic, greaţă, vomă, constipaţie sau diaree. Efectele diminuă în intensitate dacă se reduc dozele sau dacă administrarea se face la mese. La tratament îndelungat pot scade absorbţia vitaminei B_{12} şi a acidului folic. Hipoglicemia apare numai în cazul asocierii biguanidelor cu sulfamide sau cu insulină.

O reacţie adversă particulară (cu frecvenţă redusă, dar gravă) este acidoza lactică, fenomen datorat stimulării glicolizei anaerobe. Concentraţia lactatului în sânge este proporţională cu doza administrată. Acastă reacţie adversă este favorizată de următorii factori: administrarea

unor doze mari de biguanide, diabet zaharat neechilibrat, cetoza diabetică, insuficienţa renală şi hepatică, insuficienţa respiratorie, insuficienţa cardiacă, stări care favorizează hipoxia (şoc cardiogen, şoc toxiinfecţios, etc.).

Simptomele acidozei lactice sunt: crampe musculare, dureri abdominale intense, astenie marcată, comă, colaps, polipnee. Dacă acidul lactic în sânge depăşeşte valoarea 3,5mmoli/l. mortalitatea este aproximativ 80%.

Sunt ***contraindicate*** în situaţiile care favorizează acidoza lactică:
- insuficienţa renală,
- insuficienţa hepatică,
- insuficienţa cardiacă,
- infarct miocardic,
- stări hipoxice,
- alcoolici,
- dietă hipocalorică severă, stări de inaniţie şi în sarcină.

3.5.3. Interacţiuni medicamentoase

Diminuă eficacitatea biguanidelor: diureticele tiazidice, glucocorticosteroizi, asociaţiile estroprogestative, care au efect hiperglicemiant.

Cresc riscul **acidozei lactice**: diuretice (mai ales de ansă), substanţe de contrast iodate, aceste asocieri fiind contraindicate.

3.5.4. Farmacoterapie

Indicaţia principală este ***diabetul zaharat non-insulinodependent al adultului*** obez, în care pe lângă scăderea glicemiei au efect favorabil şi asupra metabolismului lipidic.

O altă indicaţie este ***diabetul instabil***, în care biguanidele pot înlocui o parte din doza de insulină, scăzând astfel pericolul apariţiei hipoglicemiei.

În diabetul necontrolat cu sulfamide se pot asocia cu acestea, realizând o eficacitate superioară şi permiţând folosirea unor doze mai mici din ambele categorii de substanţe.

METFORMIN

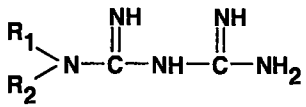
Fcin:
Absorbţie orală incompletă din intestin, cu biodisponibilitate 40-60%. Circulă în sânge nelegat de proteinele plasmatice. T1/2 este de 1,5-3 ore. Eliminarea se face predominant renal, netransformat.

Fgraf:
Se administrează oral, în 3 prize zilnice, în timpul mesei sau după mese. Doza zilnică este de 1-2g/zi. Nu se vor depăşi 2,5g/zi.

BUFORMIN

Fgraf:
Se administrează oral 100 mg de 2-3 ori/zi. Preparatele retard se administrează câte 1 sau 2/zi .

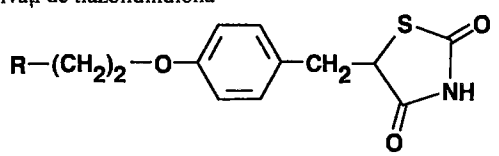
Derivaţi de biguanidă



Metformin [R_1=—CH_3; R_2=—CH_3]

Buformin [R_1=—C_4H_9(n); R_2=—H]

Derivaţi de tiazolidindionă



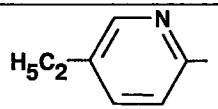
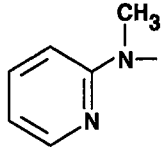
Denumirea	R
Pioglitazon	
Rosiglitazon	

Fig. XII.9. Structurile chimice ale unor antidiabetice orale, biguanide şi tiazolidindione

3.6. INHIBITORI AI ALFAGLUCOZIDAZEI

ACARBOZA

Fcin:

Se administrează oral, dar este degradată în intestin. Absorbţia substanţei şi a metaboliţilor este redusă (1%). Eliminarea se face prin fecale şi urină.

Fdin:

Este o oligozaharidă de origine microbiană care inhibă competitiv glucoamilaza şi sucraza, dar cu efecte reduse pe alfa amilaza pancreatică. Inhibă alfaglucozidaza din peretele intestinal şi diminuă degradarea polizaharidelor în monozaharide absorbabile. În acest fel diminuă hiperglicemia postprandială, în diabet zaharat de tip I şi II.

Ftox:

În doze mari produce tulburări digestive manifestate prin dureri abdominale şi diaree (acestea sunt datorate fermentaţiei bacteriene a excesului de glucoză). Fenomenele diminuă dacă se reduce doza şi dacă dieta este corectată.

Poate creşte transaminazele serice (se reduc dozele sau se opreşte tratamentul).

CI:

Este contraindicată administrarea acarbozei, în: boli inflamatorii ale intestinului, afecţiuni hepatice, sarcină şi alăptare, nu se asociază cu substanţe adsorbante (săruri de bismut, cărbune) sau cu enzime digestive deoarece îi scad eficacitatea.

Fter:

Este indicată în diabet neinsulinodependent, în completarea dietei, asociată cu alte diabetice orale sau insulină.

Fgraf:

Se administrează oral, iniţial 50 mg de 3 ori pe zi. Doza poate fi crescută la 100 mg de 3 ori/zi. Comprimatele se înghit înainte de mese.

3.7. AGONIŞTI SELECTIVI PE RECEPTORUL NUCLEAR PPAR-GAMMA (receptor gamma activator al proliferării peroxizomale)

ROSIGLITAZON

Fcin:

Absorbţie digestivă bună, neinfluenţată de prezenţa alimentelor, cu biodisponibilitate orală aproape completă. T1/2 este de aproximativ 130 ore. Biotransformare completă în ficat. Eliminare renală ca metaboliţi (75%) şi prin fecale 25%.

Fdin:

Agonist selectiv pe receptorul PPAR-gamma (receptor gama activator al proliferării peroxizomale). Scade rezistenţa la insulină în ţesutul adipos, muşchi striaţi ficat. Creşte transportul glucozei în muşchi şi ţesutul adipos, prin creşterea sintezei şi translocării de forme specifice ale proteinelor transportoare ale glucozei. Poate activa genele care reglează metabolismul acizilor graşi liberi în ţesuturile periferice.

Ftox:

Asociat cu metformin produce anemie, hipo- şi hiperglicemie, acidoză lactică, cefalee, ameţeli, greaţă, dureri abdominale, diaree, constipaţie, vomă.

Asociat cu sulfoniluree produce tulburări de coagulare, hipo- şi hiperglicemie, cefalee, ameţeli, dispnee, graţă, dureri abdominale, astenie.

CI

- insuficienţă cardiacă, hepatică.
- nu se asociază cu insulina.

Fter:

Diabet zaharat de tip 2, asociat cu metformin la diabeticii obezi, sau cu sulfoniluree la bolnavi care nu tolerează metformin sau care prezintă contraindicaţii pentru acesta.

Fgraf:

Oral, iniţial 4 mg/zi în 1-2 prize. După două săptămâni se poate creşte (dacă este necesar) la 8 mg/zi.

PIOGLITAZON

Fcin:

Absorbţie orală bună, cu pic plasmatic la 2 ore. Concentraţia de echilibru se atinge în 7 zile. T1/2 este 3-7 ore.

Se biotransformă hepatic în 4 metaboliţi, dintre care 2 activi farmacodinamic.

Eliminarea se face renal predominant biotransformat şi prin bilă-fecale.

Fdin:

Similar rosiglitazon.

Ftox:

Infecţii respiratorii superioare, cefalee, mialgie.

Fter:
Este indicat în diabet zaharat de tip 2, singur sau asociat cu o sulfoniluree sau metformin.
Fgraf:
Oral, în monoterapie iniţial se administrază 15-30 mg/zi într-o priză. Se poate creşte la 45 mg/zi. În asociere se folosesc 15-30 mg/zi (doza se ajustează în funcţie valoarea glicemiei).

3.8. INHIBITORI AI ALDOREDUCTAZEI

Substanţele împiedică transformarea glucozei în sorbitol. Sorbitolul produs în exces (în condiţiile hiperglicemiei diabetice), contribuie la dezvoltarea complicaţiilor tisulare ale diabetului: nefropatie, neuropatie, retinopatie. Sunt indicaţi pentru tratamentul neuropatiei diabetice.
Reprezentanţi: ***tolrestat, epalrestat.***

3.9. ALTE ANTIDIABETICE

REPAGLINID

Fcin:
Absorbţie digestivă rapidă şi completă. T1/2 este 30 minute. Eliminare prin bilă, urină şi fecale. Metaboliţii sunt inactivi.
Fdin:
Stimulează eliberarea insulinei din pancreas având efect hipoglicemiant.
Ftox:
Produce hipoglicemie uşoară, tulburări vizuale tranzitorii, diaree, greaţă, creşte transaminazele serice. Produce erupţii cutanate.
CI:
- diabet zaharat de tip 1
- cetoacidoză
- sarcină
- tulburări renale şi hepatice severe

Fter:
Este indicat în diabet non-insulinodependent cu glicemie necontrolată prin dietă. Se asociază cu metformin pentru potenţarea efectului hipoglicemiant.
Fgraf:
Se administrează oral, înainte de masă. Iniţial 0,5 mg, se creşte gradat în funcţie de efecte. Doza maximă pentru o dată este 4 mg şi pentru 24 ore, 16 mg.

4. HORMONI SEXUALI ŞI ANTAGONIŞTI

4.1. HORMONI ESTROGENI

4.1.1. Baze fiziologice

Gonadele feminine reprezentate de ovare sunt sediul proceselor de formare şi expulzare periodică a celulelor sexuale feminine şi al secreţiei de hormoni estrogeni şi progestativi. Funcţia exocrină a ovarelor este reprezentată de procesele de ovogeneză şi ovulaţie, influenţate de hormonii gonadotropi hipofizari.

Ovogeneza, procesul de formare şi maturare al gameţilor feminini, începe din perioada fetală şi se termină la menopauză.

La pubertate numărul foliculilor primordiali este de 300.000-400.000, iar dintre aceştia doar 350-400 se maturează participând la procesul de ovulaţie (restul foliculilor degenerează, devenind atrezici).

Maturarea se realizează prin trecerea de la stadiul de folicul primordial (format dintr-un ovocit situat excentric înconjurat de un strat de celule foliculare) la stadiul de foliculi primari sau secundari (foliculi cavitari sau antrali cu ovocitul de 100-150 μm înconjurat de mai multe straturi de celule foliculare).

Unul dintre foliculii secundari de la suprafaţa ovarului se maturează periodic sub acţiunea hormonului hipofizar FSH (foliculostimulator hormon) şi se transformă în folicul Graff (acesta conţine ovulul matur cu diametrul de 200 μm).

Ovulaţia reprezintă procesul de rupere şi eliminare a ovulului sub influenţa hormonului hipofizar LH (luteotrop hormon) în ziua a 14 a la femeia cu ciclu sexual normal de 28 zile.

Funcţia endocrină a ovarelor constă în secreţia a două categorii de hormoni sexuali feminini: hormoni estrogeni produşi de celulele foliculare şi hormoni progestativi secretaţi de corpul galben.

Variaţiile periodice ale activităţii secretorii ovariene a celor două categorii de hormoni, produc modificări specifice la nivelul mucoasei uterine şi constituie ciclul endometrial cu durata medie de 28 de zile.

Din punct de vedere fiziologic ciclul endometrial poate fi împărţit în trei faze secvenţiale: foliculară, ovulatorie, luteală.

Faza foliculară sau proliferativă este faza iniţială a ciclului menstrual, cu durată medie de 14 zile, în care sub acţiunea FSH se dezvoltă un folicul care devine o cavitate ce conţine lichid folicular şi ovulul.

Faza ovulatorie durează 1-2 zile şi culminează cu spargerea foliculului maturat sub influenţa LH hipofizar.

Faza luteinizantă sau foliculino-progestronică, în care foliculul spart se transformă în corp galben care secretă progesteron, are o durată constantă de 13-14 zile.

În sânge se găsesc atât estrogeni cât şi progesteron, secreţia lor crescând până la sfârşitul ciclului menstrual când se produce o scădere bruscă o dată cu menstruaţia.

La nivelul mucoasei uterine, stratul bazal (generator) nu se modifică, în timp ce funcţional se dezvoltă continuu sub acţiunea foliculinei până în ziua a 28a a ciclului menstrual. Atunci se rupe, este eliminat şi are loc menstruaţia.

Ciclul menstrual normal are o durată de 28 de zile, perioada menstruală durează 3±1 zile şi se pierd aproximativ 60-100 ml sânge necoagulabil.

Dereglările ciclului menstrual sunt reprezentate de:

a. Hiperfoliculinemie - mucoasa uterină se dezvoltă mai repede sub influenţa estrogenilor în exces şi faza foliculinică durează 8-10 zile. Faza foliculinoprogesteronică are o durată constantă de 14 zile, astfel că ciclul menstrual are o durată mai mică decât în mod normal. Hemoragia durează mai mult de 3-4 zile şi se pierd cantităţi mari de sânge (menoragie). În plus, prin impregnarea ţesuturilor cu foliculină, la mijlocul ciclului apare congestie abdominală a glandelor mamare, fenomen cunoscut sub denumirea de „criză intermenstruală".

b. Hipofoliculinemia - faza foliculinică durează mai mult de 14 zile datorită secreţiei reduse de estrogeni. Faza foliculinoprogesteronică durează constant 14 zile, dar ciclul menstrual are o durată mai mare de 28 de zile. Menstruaţia durează mai puţin, 1-2 zile şi se pierd cantităţi mai mici de sânge, uneori putând să apară amenoreea.

Încetarea maturării foliculilor la nivelul ovarului duce la instalarea menopauzei (climacterium sau insuficienţă ovariană fiziologică).

4.1.2. Farmacodinamie

În terapeutică se utilizează trei grupe de hormoni:

- Substanţe naturale sintetizate în ovar, corticosuprarenală, placentă şi testicul:
  - *estrona (foliculina)*, considerată substanţă standard pentru etrogeni
  - *17-estradiol (dihidrofoliculina)*, cel mai activ estrogen natural
  - *estriol* - acţiune mai slabă comparativ cu estrona
- Substanţe de semisinteză: *etinilestradiol, mestranol.*
- Substanţe de sinteză, derivaţi de stilben: *dietilstilbestrol, dienestrol, metalenestril, hexestrol, clorotriansen.*

4.1.2.1. Acţiuni fiziologice şi farmacodinamice

Hormonii estrogeni au următoarele tipuri de acţiuni:

- **Acţiunea morfogenetică** asupra organelor de reproducere. La femeie determină dezvoltarea caracterelor sexuale primare şi secundare şi menţin normală funcţia aparatului genital. Stimulează creşterea miometrului în timpul pubertăţii. Reglează morfogeneza scheletului având efect stimulator la doze mici şi inhibitor la doze mari (duc la osificarea cartilajelor de creştere).
- **Acţiune de tip estrogen**- stimulează maturarea endometrului, iar prin variaţiile ciclice endometriale determinate de ei şi progesteron, duc la apariţia ciclului menstrual. Stimulează secreţia apoasă a cervixului. Favorizează depunerea acidului lactic şi a glicogenului în vagin. Determină maturarea epiteliului vaginal. La nivelul glandei mamare favorizează depunerea de lipide şi stimulează proliferarea celulară a canalelor lactifere şi a ţesutului conjunctiv.
- **Alte acţiuni:**
  - cresc permeabilitatea capilară şi au efect hidropexic (produc retenţie de sodiu şi apă) cu apariţia de edeme;
  - cresc debitul cardiac, dilată arterele coronare, scad rezistenţa arterială;
  - inhibă resorbţia osoasă prin meanism antagonist cu hormonul paratiroidian;
  - scad antitrombina III şi stimulează sinteza factorilor coagulării II, VII, IX, X, favorizând coagularea sângelui;
  - cresc nivelul plasmatic al fibrinogenului;
  - scad agregarea plachetară;
  - asupra lipoproteinelor plasmatice cresc nivelul HDL şi diminuă LDL şi colesterolul;
  - cresc concentraţia plasmatică a angiotensinogenului, transferinei, transcortinei (care leagă tiroxina), globulinei care leagă hormonii sexuali;
  - au efect anabolic direct prin inhibiţia proceselor de oxidare şi prin acţiune de tip parasimpatomimetic;
  - au efect parasimpatomimetic intens (vasodilataţie şi congestie) la nivelul organelor genitale, pelviene, glandelor mamare;
  - activează diviziunea celulară la nivelul „organelor receptoare" (aparat genital, glandă mamară) putând duce în condiţiile tratamentului prelungit la apariţia de tumori uterine, mamare, etc.

4.1.2.2. Mecanism celular şi molecular de acţiune

Hormonii estrogeni acţionează asupra unor receptori specifici situaţi în uter, vagin, glanda mamară, sistem hipotalamohipofizar, oase, ficat.

Receptorii sunt de tip nuclear (superfamilie comună pentru hormonii steroidieni, vitamina D, retinoizi şi hormoni tiroidieni).

După desfacerea de pe proteinele plasmatice, estrogenii liberi pătrund în celulă şi se leagă de receptorul intracelular (acesta este legat de proteine stabilizatoare ce includ două molecule de „şoc termic" notate HSP_{90}). După formarea complexului cu receptorul intră în nucleu şi se leagă de o secvenţă nucleotidică specifică a ADN, numită ERE (element de răspuns estrogenic), influenţând în acest fel transcripţia.

Derivaţii de sinteză şi estradiolul au afinitate mare pentru receptori, iar viteza de desfacere a complexului este mică, de aceea acţiunea lor este mai intensă.

Pentru estrogenii naturali, biotransformările metabolice duc la scăderea efectelor tisulare. De exemplu, estradiolul se biotransformă în miometru sub acţiunea 17 β hidroxisteroid dehidrogenazei cu formare de estronă, care are eficacitate redusă.

Pentru derivaţii de semisinteză (estradiol) şi derivaţii de sinteză, acest proces limitativ nu apare.

Interrelaţii hormonale:

- Estrogeni - progesteron – efectul este doză dependent, astfel că la doze mici estrogenii acţionează sinergic cu progesteronul, iar la doze mari inhibă efectele acestuia.
- Estrogeni-androgeni – între aceste două categorii de hormoni relaţia este antagonică. Estrogenii produc la bărbaţi ginecomastie, diminuarea libidoului.
- Estrogeni - hormoni hipofizari - la doze mici stimulează secreţia FSH şi LH, iar la doze mari o inhibă; la doze mici stimulează secreţia de prolactină, iar la doze mari o inhibă (administraţi femeilor care alăptează scad secreţia de prolactină şi inhibă lactaţia).

4.1.3. Farmacotoxicologice

Reacţiile adverse produse de estrogeni sunt:

- **Aparat digestiv**: greaţă mai ales la începutul tratamentului (acesta diminuă pe parcursul continuării administrării lor), anorexie sau creştere în greutate, diaree.
- **La nivel hepatic** pot creşte transaminazele serice, fosfataza alcalină. Rar produc icter colestatic.
- La tratament prelungit pot produce **calculoză biliară**, deoarece cresc concentraţia colesterolului şi scad concentraţia acizilor graşi liberi.
- **Aparat cardiovascular**: cresc tensiunea arterială (fenomen reversibil la încetarea tratamentului), efect datorat probabil stimulării sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Produc edeme datorită retenţiei hidrosaline.
- **Sânge**: cresc riscul afecţiunilor tromboembolice deoarece cresc sinteza factorilor coagulării şi a fibrinogenului şi scad antitrombina III.
- **Aparat genital feminin**: curele cu estrogeni administraţi 25 de zile asociaţi cu progesteron în ultimele 10 - 14 zile duc la sângerări uterine periodice, iar administrarea zilnică de asociaţii esteroprogestative duce la aparitia unor sângerări intermenstruale neregulate.
- La tratament îndelungat induc **hiperplazia anormală a celulelor endometriale** cu apariţia carcinomului endometrial (riscul cancerului de endometru este crescut la femei cu tratament prelungit mai mult de 5 ani). De asemeni, la tratament prelungit cresc riscul de cancer mamar.
- Administraţi la bărbat în cancerul de prostată duc la scăderea libidoului, ginecomastie, atrofie testiculară.

4.1.4. Farmacoepidemiologie

Contraindicaţii **absolute:**

- sarcină in primul trimestru (influenţează tractul genital fetal în dezvoltare şi produc malformaţii ale inimii şi membrelor);
- alăptare (scad secreţia de prolactină);

- antecedente tromboembolice (semnele complicaţiilor vasculare sunt: cefalee, tulburări de vedere, hipertensiune arterială);
- porfirie (stimulează sinteza porfirinelor);
- sângerări genitale nediagnosticate;
- fibrom uterin, hiperfoliculinemie;
- cancer mamar;
- afecţiuni hepatice acute;
- TBC evolutiv, asociere cu rifampicina (produce inducţie enzimatică şi scad eficacitatea tuberculostaticului).

Contraindicaţii **relative**: afecţiuni hepatice, diabet, hiperlipidemii, obezitate, tumori benigne de sân şi endometru, femei peste 35 de ani, fumatoare, hipertensiune arterială.

Precauţii: înaintea începerii administrării se efectuează controlul ginecologic şi mamar pentru depistarea eventualelor contraindicaţii.

Interacţiuni medicamentoase: diminuă efectele estrogenilor, inductorii enzimatici: fenobarbital, fenitoină, primidonă, carbamazepină, rifampicină, griseofulvină.

Estrogenii reduc efectele hipoglicemiantelor.

4.1.5. Farmacoterapie

Estrogenii sunt indicaţi la femeie în insuficienţa ovariană, oligo- sau amenoree, insuficienţă ovariană la menopauză.

În amenoreea prin insuficienţă estrogenică se fac asociaţii de estrogeni cu progestative în cure ciclice. În amenoree şi hirsutism datorate secreţiei excesive de androgeni de către ovar, se face contracepţie hormonală cu doze relativ mari de estrogeni pentru inhibarea funcţiei ovarului.

În sângerările uterine disfuncţionale dacă sunt profuze şi periculoase se administrează doze mari de estrogeni injectabil până la oprirea hemoragiei, apoi se continuă tratamentul oral; în sângerări moderate se fac cure ciclice de asociaţii estero-progestative.

În tulburările de menopauză, estrogenii atenuează simptomele acute: tulburări vasomotorii, bufeuri, simptome vaginale: atrofia vaginală, dar au efect util şi pentru profilaxia osteoporozei (favorizează fixarea calciului în oase).

În lipsa de dezvoltare a ovarelor la pubertate, sindrom Turner (boală cromozomială caracterizată prin imaturitate sexuală), administrarea estrogenilor duce la dezvoltarea organelor sexuale şi a caracterelor sexuale feminine, nu şi a ovarului. Se asociază cu androgeni, în doze mici, pentru a evita închiderea precoce a epifizelor de creştere.

La bărbat se administrează în hipertrofie şi neoplasm de prostată.

4.1.6. Estrogeni naturali

ESTRADIOL

Fdin:

Estrogen natural cu acţiune mai slabă comparativ cu etinilestradiol.

Fter:

Este indicat în insuficienţă ovariană primară sau secundară la pubertate (caracterizate prin hipoplazie uterinaă şi amenoree, vaginită atrofică) şi ca terapie de substituţie după menopauză (are avantajul de a preveni osteoporoza)

RA, CI: similar estrogenilor

Fgraf:

În tulburările de menopauză se administrează 2 mg de estradiol zilnic sau 25 de zile pe lună asociat cu un progestativ în ultimele 10-14 zile. Pe cale oarală se administrează sub formă micronizată având absorbţie intestinală rapidă, dar metabolizare hepatică intensă.

Este utilizat ca preparate transdermice (plasturi care se aplică pe piele la intervale de 3-4 zile-1 săptămână), care asigură concentraţii plasmatice constante şi prelungite şi evită efectul primului pasaj hepatic

În amenoree se administrează injectabil im profund 2,5 mg de 2-3 ori/ săptămână asociat din ziua a 16-a a ciclului menstrual cu un progestativ.

În endometrite postpartum se fac 3-5 administrări de 3-5 mg la interval de 2 zile.

În vaginitele atrofice se administrază local sub formă de gel 0,1%.

În cancerul de prostată, dozele sunt de 3-6 mg/zi, oral, în 3 prize zilnice.

Esteri ai estradiolului cu durată lungă de acţiune:

- Estradiol undecilenat- utilizat în cancerul de prostată inoperabil, metastazat sau recidivant, administrat im 100 mg la 2-4 săptămâni.
- Estradiolbenzoat- preparat retard cu absorbţie intramusculară lentă şi prelungită, de aceea administrarea se face la 1-2 săptămâni.

ESTRIOL

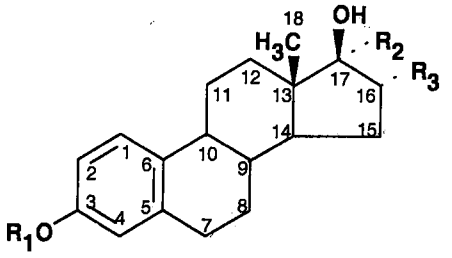
Fdin:

Estrogen natural activ pe cale orală, vaginală, percutanată. Are acţiune trofică electivă valvulovaginală.

Fter şi Fgraf:

Este condiţionat sub formă de unguent (1mg/g), ovule (0,5mg), comprimate vaginale (2mg), comprimate orale (2mg). Oral, se administrează 1-4 comprimate pe zi mai multe săptămâni apoi doza se reduce la 1 comprimat/zi.

Intravaginal, în primele 2 săptămâni ale ciclului se aplică un ovul zilnic sau cremă, ulterior administrarea făcându-se de 2-3 ori/săptămână. În climateriu în prima săptămână se administrează 3 comprimate/zi, a 2-a săptămână 2 comprimate/zi, apoi 1-2 comprimate/zi.



Denumirea	R_1	R_2	R_3
Estrogeni naturali			
Estradiol (17-dihidrofoliculina)	—H	—H	—H
Estriol	—H	—H	—OH
Estrogeni de semisinteză			
Etinilestràdiol	—H	—C≡CH	—H
Mestranol	$-CH_3$	—C≡CH	—H

Fig. XII.10. Structurile chimice ale unor estrogeni cu nucleu steroidic

4.1.7. Estrogeni de semisinteză

ETINILESTRADIOL

Fcin:
Activ după administrare orală, cu o biodisponibilitate de 40-50%, datorită metabolizării intense în peretele intestinal şi ficat. Metaboliţii conjugaţi se elimină prin bilă. În intestin, bacteriile desfac sulfoconjugaţii, iar hormonul se reabsoarbe parţial. T1/2 este de 10 ore.
Fdin, Ftox.: comune estrogenilor
Fgraf şi Fter:
Se administrează oral. În climaterium 0,01-0,05 mg/zi (10-50 μg/zi). În metroragii severe se administrază doze mari: 0,5 mg/zi (500 μg/zi) câteva zile, apoi se micşorează doza.
În neoplasm mamar şi de prostată 1-2 mg/zi.
Intră în compoziţia a numeroase preparate care asociază estrogeni cu progestative.
Poliestradiol fosfat este un ester polimeric hidrosolubil al estradiolului cu acidul fosforic, cu acţiune retard. Este indicat în cancer de prostată: 80-160 mg la 4 săptămâni de 2-3 ori, apoi doza se reduce la 40-80 mg/ lună şi în menopauză 40-80 mg im/lună.

PROMESTRIEN

Fdin., Fter:
Derivat de estradiol utilizat topic în atrofie vaginală prin deficienţa de estrogeni. Este condiţionat sub formă de capsule intravaginale (10mg/capsulă) şi crema vaginală 1%

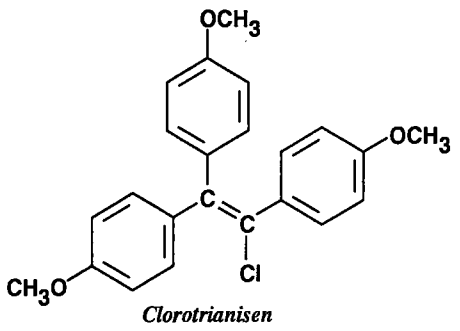
ESTROGENI CONJUGAŢI (premarin, presomen)

Fcin:
Amestec de săruri sodice ale sulfatesterilor de estronă şi ecvilină din urina de iapă gravidă, cu proprietăţi asemănătoare estradiolului. După administrarea orală hidrolizează în intestin şi se absorb.
Fter., Fgraf:
În tulburările de climateriu se administrează oral 0,3-1,25 mg/zi permanent sau 25 de zile/lună, asociaţi cu un progestativ.
Injectabil iv lent sau im 20-60 mg/zi au efect hemostatic şi sunt indicaţi în tulburări de fragilitate capilară.
În sângerări uterine fucţionale masive se administrează injectabil 20 mg la 6 ore până la oprirea hemoragiei, apoi oral 2,5 mg de 3 ori/zi timp de 3 săptămâni (în ultima săptămână se asociază cu progestativ).

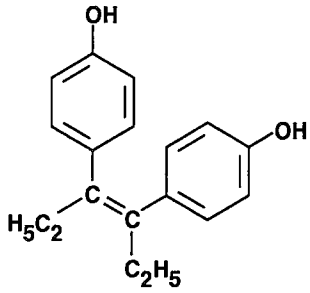
4.1.8. Estrogeni de sinteză

HEXESTROL

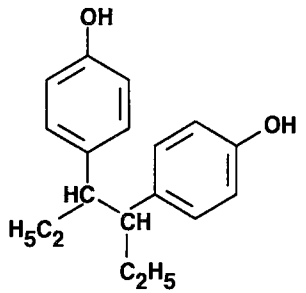
Fdin:
Estrogen de sinteză cu acţiune mai intensă dacât a hormonilor naturali. Este activ oral şi injectabil.
Fter:
Este indicat în insuficienţă estrogenică primară sau secundară şi în climateriu.
Fgraf:
În menopauză se administrează oral 1-2 mg/zi. Pentru alte indicaţii se folosesc doze mai mari 15-20 mg/zi oral sau injectabil.



Clorotrianisen



Dietilstilbestrol



Hexestrol (dihidrodietilstilbestrol)

Fig. XII.11. Structurile chimice ale unor estrogeni nesteroidieni, derivaţi de stilben

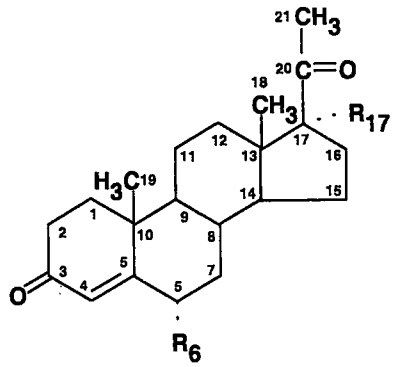
4.2. PROGESTATIVE

4.2.1. Farmacodinamie

Progestativele, sunt substanţe naturale sau de sinteză utilizate în patologii cauzate de insuficienţă fiziologică a secreţiei de progesteron.
Clasificare – *după origine*:
- **Substanţe naturale:** ***progesteron***
- **Substanţe de sinteză:**
  - **derivaţi de pregn-4-en** (derivaţi delta-6-dehidrogenaţi sau 17-alfa-hidroxi esteri ai progesteronului): ***medroxiprogesteron, clormadinon, gestonorona, megestrol;***
  - **derivaţi de pregnandien:** ***didrogestron, nomegestrol;***
  - **derivaţi de estr-4-en** (derivaţi de 19-nortestosteron): ***alilestrenol, linestrenol, noretisteron, levonorgestrel, etinodol, dienogest, gestoden, desogestrel, noretinodrel, etisteron, tibolon.***

Acţiuni farmacodinamice de tip progestativ:
- au rol în fixarea oului fecundat şi în menţinerea sarcinii;
- pregătesc glanda mamară pentru lactaţie;
- derivaţii de pregnan au activitate progestativă şi antiestrogenică intensă, putând inhiba ovulaţia;

- derivaţii de estran (19-nortestosteron) au efecte progestative mai reduse comparative cu derivaţii de pregnan, inhibă eliberarea hormonului luteotrop şi ovulaţia; au efect antiestrogenic redus; au efecte androgenice reduse.



Denumirea	R_6	R_{17}	Alte deosebiri
Progesterona	—H	—H	-
Hidroxiprogesterona caproat	—H	$-OCOC_5H_{11}(n)$	-
Medroxiprogesterona acetat	$-CH_3$	$-OCOCH_3$	-
Megestrol acetat	$-CH_3$	$-OCOCH_3$	Dublă legătură C_6-C_7

Fig. XII.12. Structurile chimice ale unor progestative, derivaţi de pregn-4-en

4.2.2. Farmacocinetică

Progesteronul natural nu este activ după administrare orală, deoarece este degradat în tubul digestiv. După administrare injectabilă, este metabolizat rapid în ficat.

Derivaţii de sinteză (de pregnan şi de estran), sunt activi pe cale orală, iar efectul primului pasaj hepatic este redus comparativ cu progesteronul.

4.2.3. Farmacoterapie

Indicaţiile terapeutice ale progestativelor sunt:

Progesteronul natural este indicat în sângerări uterine datorate insuficienţei de secreţie a hormonului luteotrop.

Progestativele de sinteză sunt indicate în:

- iminenţă de avort sau avort habitual;
- menoragii şi metroragii funcţionale (favorizează regularizarea ciclurilor dacă sunt administraţi în doze mici, zilnic, în zilele 5 - 25 ale ciclului menstrual);
- terapia de substituţie postmenopauză, asociaţi cu un estrogen;
- endometrioze (doze mai mari);

- dismenoree (administrarea progestativului se face în zilele 5-25 ale ciclului sau în ultimele 5 zile);
- pentru contracepţie hormonală (progestativele reduce riscul hiperplaziei şi cancerului de endometru);
- cancer endometrial recurent sau metastatic.

4.2.4. Farmacotoxicologie şi contraindicaţii

***Reacţii adverse produse de progestative naturale*:**

- progesteronul natural administrat timp îndelungat, în doze mari poate produce fibromatoză multiplă;
- retenţie hidrosalină cu edeme;
- administrat în timpul sarcinii poate produce virilizarea fetusului femel.

Reacţii adverse produse de progestativele de sinteză:

- tulburări digestive: greaţă, vomă, epigastralgii;
- tulburări SNC: cefalee, iritabilitate;
- creştere în greutate (efect datorat mai ales acţiunii anabolizante);
- hipercolesterolemie;
- depresie la utilizarea dozelor mari, timp îndelungat;
- creşterea tensiunii arteriale, mai ales când sunt utilizate în asociaţii estro-progestativele (pentru efect contraceptiv);
- flebite şi tromboembolii, mai ales substanţele cu efect estrogenic (semnele clinice care însoţesc aceste tulburări sunt cefaleea şi tulburările de vedere; acestea impun oprirea tratamentului);
- derivaţii de 19- nortestosteron au efect androgenic şi pot produce virilizare la femei sau virilizarea fetusului femel şi malformaţii genitale, dacă sunt administraţi în timpul sarcinii.

4.2.5. Progestative naturale

PROGESTERON

Proprietăţi biochimice:

Este un hormon natural secretat la femeia negravidă în cantităţi mai mari în a doua jumătate a ciclului menstrual de către corpul galben.

La gravide, progesteronul este secretat de către placentă (secreţia creşte progresiv pe parcursul sarcinii şi atinge valoarea maximă la sfârşitul gestaţiei).

Biosinteza progesteronului în organism porneşte de la colesterol. Progesteronul este precursor pentru hormonii estrogeni, androgeni, corticosteroizi. Transportul în sânge se face legat de proteine plasmatice specifice, în procent mare (aproximativ 95%). Metabolizarea se face în ficat prin hidroxilare şi reducere. Aproximativ 10% din metaboliţi, este pregnandiol, care poate fi dozat în în urină, şi este un indice al secreţiei ovariene de progesteron.

Proprietăţi fiziologice şi farmacodinamice:

Rolul progesteronului în organism:

a. Acţiune de tip progestativ:

- fixarea oului fecundat şi menţinerea sarcinii (nidarea este favorizată de formarea celulelor deciduale sub influenţa hormonului);
- scade frecvenţa contracţiilor uterine şi previne expulzia oului;
- la nivelul sânilor, pregăteşte glanda mamară pentru secreţia lactată (produce proliferarea celulelor alveolare, dezvoltarea lobulilor şi acinilor glandulari, asupra cărora acţionează apoi prolactina).

b. Acţiune antiestrogenică, caracterizată prin scăderea proliferării celulelor endometriale şi scăderea secreţiei glandelor endocervicale (aceste efecte sunt atribuite scăderii numărului de receptori estrogenici, stimulării biotransformării estrogenilor în produşi inactivi, şi inducerii sintezei de produşi care scad reactivitatea celulară la estrogeni).

c. Acţiune antiandrogenică redusă.

d. Acţiuni metabolice:

- stimulează lipoproteinlipaza şi favorizează depunerea grăsimilor;
- creşte insulina circulantă şi favorizează depunerea glicogenului în ţesuturi;
- efect catabolic asupra proteinelor tisulare (în timpul sarcinii, mobilizarea proteinelor este necesară creşterii fetusului);
- efect natriuretic şi diuretic (prin competiţie pe receptori cu aldosteronul);
- creşte excitabilitatea centrilor respiratori şi termoreglatori (se produce creşterea frecvenţei respiratorii, accelerarea pulsului, creşterea temperaturii cu 0,3-0,5 ^{0} C în faza luteală a ciclului).

Mecanism molecular de acţiune - se leagă la nivelul unor proteine specifice din citoplasmă, apoi formează complex cu receptorii nucleari progesteronici. Receptorii progesteronici, de tip A şi B, sunt distribuiţi la nivelul tractului genital feminin, în glanda mamară, SNC (mai ales în hipotalamus şi în hipofiză). Complexul format cu receptorii, activează porţiuni specifice de ADN, determinând astfel sinteza ARNm şi a proteinelor specifice.

Fter.:

Se administrează ca medicaţie de substituţie în sângerări uterine disfuncţionale datorate insuficienţei de hormon luteotrop.

4.2.6. Progestative de sinteză

HIDROXIPROGESTERON

Fdin.:

Progestativ cu durată lungă de acţiune (este utilizat sub formă de ester cu acidul caproic).

Ftox.:

Reacţiile adverse produse de hidroxiprogesteron, sunt:

- edeme, tumefacţia sânilor
- acnee
- greaţă
- cefalee
- virilizarea fătului masculin

Contraindicaţii:

- cancer de sân
- metroragii nediagnosticate
- tromboembolii, insuficienţă cardiacă
- astm bronşic
- migrenă
- depresie

Fter.:

Indicaţiile terapeutice ale hidroxiprogesteronului, sunt:

- insuficienţă de corp galben
- metroragii
- prevenirea avortului habitual prin insuficienţă de corp galben
- amenoree
- sterilitate

Fgraf.:

În caz de avort habitual, se administrează 2-4 fiole (125 mg/ml) la interval de 7 zile, în prima jumătate a sarcinii.

În iminenţa de avort se administrează zilnic 4 fiole până la oprirea contracţiilor şi a metroragiei, apoi 2-4 fiole la 3 zile. Se continuă cu 2 fiole/ săptămână în prima jumătate a sarcinii.

În metroragii funcţionale se administrează 2 fiole/ ciclu, asociat cu un estrogen, la interval de 10-12 zile.

DIDROGESTRON

Fdin.:

Are efect progestativ mai slab comparativ cu progesteronul. Nu inhibă ovulaţia. Nu inhibă secreţia de gonadotropine. Nu are efecte androgenice.

Fter.:

Este indicat în:

- tulburări menstruale la pubertate şi postmenopauză
- amenoree
- menometroragii
- endometrioză
- iminenţă de avort prin insuficienţă luteală.

Fgraf.:

Se administrează oral, astfel:

- în caz de insuficienţă a hormonului luteotrop, 10 mg x 2/zi în zilele 16-25 ale ciclului;
- iminenţă de avort, 10 mg x 3/zi de la începerea simptomelor;
- endometrioză 30 mg/zi în zilele 5-25 ale ciclului;
- menometroragii 30 mg/zi, până la oprirea hemoragiei.

MEDROXIPROGESTERON

Fcin.:

Se absoarbe bine după administrare orală şi perlinguală. Biotransformarea se face în ficat prin hidroxilare. Metaboliţii rezultaţi se elimină renal sub formă conjugată.

Fdin.:

Acţiunile farmacodinamice sunt asemănătoare progesteronului natural (inhibă ovulaţia, are efecte antiestrogenice şi antiandrogenice slabe).

Ftox.:

Reacţiile adverse date de medroxiprogesteron, sunt:

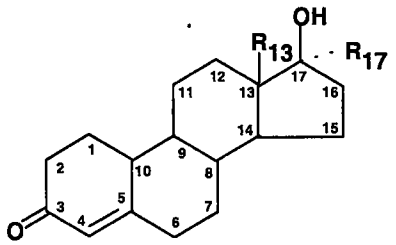
- SNC: migrenă, tulburări senzoriale, depresie;
- aparat digestiv: greaţă, vomă, diaree sau constipaţie, colestază;
- aparat cardiovascular: edeme, creşteri tensionale, flebite;
- aparat genital: dismenoree, metroragii.

Contraindicaţii:

Este contraindicată administrarea medroxiprogesteronului în următoarele situaţii:

- sarcină (poate viriliza fătul femel)
- metroragii
- avort habitual
- insuficienţă hepatică
- tumori hepatice
- tromboflebite, tromboembolii.

Fter., Fgraf.:
Este utilizat sub formă de acetat, activ pe cale orală, dar şi injectabil, în:
- menometroragii funcţionale: 5-10 mg/zi timp de 10 zile în a doua jumătate a ciclului;
- amenoree primară, asociat cu estrogeni, 5mg x 2/zi, timp de 5 zile cu scopul inducerii menstruaţiei.
- endometrioză 10 mg/zi, zilnic, timp de 4-6 luni, sau 150 mg i.m. o dată la 3 luni.
- cancere hormonodependente: mamar, endometrial, de prostată, adenom de prostată.



Denumirea	R_{13}	R_{17}	Alte deosebiri
Alilestrenol	$-CH_3$	$-CH_2-CH=CH_2$	Lipsă grupare - C=O în poz. 3
Desogestrel	$-C_2H_5$	$-C\equiv CH$	Lipsă grupare - C=O în poz. 3 Grupare = CH_2 în poz. 11
Dienogest	$-CH_3$	$-CH_2-CN$	Dublă legătură C_9-C_{10}
Etisteron	$-CH_3$	$-C\equiv CH$	Grupare $-CH_3$ în poz. 10
Gestoden	$-C_2H_5$	$-C\equiv CH$	Dublă legătură C_{15}-C_{16}
Linestrenol	$-CH_3$	$-C\equiv CH$	Lipsă grupare - C=O în poz. 3
Noretinodrel	$-CH_3$	$-C\equiv CH$	Lipsă grupare - C=O în poz. 3 Dublă legătură C_5-C_{10}
Norgestrel	$-C_2H_5$	$-C\equiv CH$	-

Fig. XII.13. Structurile chimice ale unor progestative, derivaţi de estr-4-en şi analogi

ALILESTRENOL

Fdin.:
Are efect progestativ şi stimulează sinteza placentară de oxitocinază care degradează oxitocina.
Fter., Fgraf.:
Este indicat în:
- avort habitual: 5-10 mg/zi în primele 3 luni de sarcină;
- iminenţă de avort 5-10 mgx 3/zi timp de 7 zile.

LINESTRENOL

Fdin:
Are efect progestativ şi antiestrogenic slab.
Fter. şi Fgraf.:
Este indicat în:
- insuficienţă luteală 10 mg în zilele 16-25 ale ciclului;
- endometrioză 10 mg/zi, continuu timp de 6 luni;
- amenoree, asociat cu estrogeni, administrat în zilele 16-25 ale ciclului menstrual.

4.3. INDUCTOARELE OVULAŢIEI

4.3.1. Baze fiziopatologice

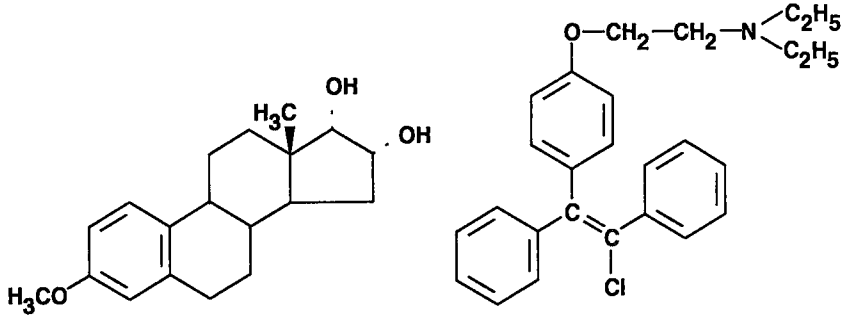
Dezvoltarea şi funcţionarea glandelor sexuale se află sub controlul hormonilor secretaţi de hipofiză. Astfel sub acţiunea gonadorelinei secretată de hipotalamus, hipofiza secretă:
- hormonul de stimulare foliculară (FSH),
- hormonul de stimulare a celulelor interstiţiale (LH sau ICSH)
- hormonul luteotrop.

Rolurile fiziologice ale acestor hormoni sunt:
- FSH stimulează creşterea şi maturarea foliculilor ovarieni;
- ICSH stimulează secreţia de estrogeni, ovulaţia, luteinizarea foliculilor;
- LTH stimulează secreţia de progesteron.

Infertilitatea feminină de cauză endocrină poate avea drept cauze:
- disfuncţia hipotalamohipofizară, cu cicluri anovulatorii;
- ovarul polichistic;
- hiperprolactinemia;
- insuficienţa ovariană primară.

4.3.2. Farmacodinamie

Clasificarea medicamentelor inductoare ale ovulaţiei, se face după origine, în:
a. Substanţe naturale: ***Gonadorelina, Gonadotropine;***
b. Substanţe de sinteză:
- nesteroidiene: ***Clomifen***
- steroidiene: ***Epimestrol***



Epimestrol *Clomifen*

Fig. XII.14. Structurile chimice ale unor inductoare ale ovulaţiei, steroidiene (epimestrol) şi derivaţi de stilben (clomifen)

4.3.3. Gonadotropine

4.3.3.1. Farmacodinamie

Gonadotropinele sunt hormoni glicoproteici, care au rol în reglarea funcţiilor ovarului şi testiculului, fiind secretate de:

- adenohipofiză: hormonul foliculostimulant (folitropina sau FSH)
- placentă: gonadotropina corionică (HCG)

Rolurile fiziologice ale hormonilor gonadotropi, sunt:

- **FSH, la femeie** stimulează dezvoltarea foliculilor ovarieni şi secreţia hormonilor estrogeni, iar la **bărbat** stimulează gametogeneza şi producerea de spermatozoizi.
- **LH, la femeie** declanşează ovulaţia, induce formarea corpului galben şi stimulează sinteza progesteronului, iar la **bărbat** stimulează producerea şi secreţia testosteronului de către celulele interstiţiale (de aceea mai este numit şi hormon stimulator al celulelor interstiţiale, ICSH).
- **HCG,** are acţiune predominantă de tip **LH** şi stimulează secreţia progesteronului până în luna a 3-a de sarcină, (apoi funcţia secretorie este preluată de placentă).

Fiziologic, secreţia gonadotropinelor variază în decursul unui ciclu menstrual, astfel: secreţia de FSH creşte până în ziua a 14-a, apoi scade, iar secreţia de LH atinge un maxim înaintea ovulaţiei, apoi scade treptat în zilele 14-28 ale ciclului menstrual. HCG este secretată de sinciţiotrofoblaştii placentari, până în săptămâna a 12-a de sarcină, apoi se reduce.

După menopauză, la femeie, concentraţia gonadotropinelor creşte.

Secreţia fiziologică a gonadotropinelor, se face sub acţiunea **gonadorelinei.** Reglarea secreţiei de gonadorelină se face prin mecanism de feed-back negativ sub influenţa hormonilor circulanţi, astfel: estrogenii scad secreţia de gonadorelină şi implicit de gonadotropine; testosteronul acţionează în acelaşi sens probabil prin intermediul metaboliţilor lui cu proprietăţi estrogenice.

4.3.3.2. Farmacoterapie

Indicaţiile terapeutice ale gonadotropinelor, sunt:

a) la femeie:
   - insuficienţă ovariană manifestată prin amenoree, oligomenoree, insuficienţă luteală;
   - insuficienţa secreţiei de gonadotropine endogene, dar cu păstrarea reactivităţii ovarelor;
   - pregătirea femeilor sterile în vederea fertilizării in vitro.

b) la bărbaţi:
   - hipogonadism prin hipopituitarism;
   - criptorhidie (constă în absenţa unilaterală sau bilaterală a testiculelor din bursele scrotale).

4.3.3.3. Farmacotoxicologie

La utilizarea de doze mari produc:

- stimulare excesivă a ovarelor cu creşterea volumului lor, cu chisturi foliculinice sau luteale, dureri pelvine şi abdominale, edeme;
- la bărbat pot produce ginecomastie.

GONADOTROPINA CORIONICĂ

Fdin.:
Este obţinută din urina de femeie gravidă şi are acţiune predominantă de tip luteinizant. Este utilă la femeie pentru declanşarea ovulaţiei, stimularea dezvoltării corpului galben şi a secreţiei de progesteron. La bărbat stimulează spermatogeneza.

Ftox.:
Reacţiile adverse apar la utilizare excesivă şi constau în:

- retenţie hidrosalină cu apariţia de edeme (rar poate să apară ascită, hidrotorax);
- hiperstimulare ovariană cu apariţia de chisturi multiple;
- tulburări de coagulare manifestate prin tromboze;
- hiperaldosteronism secundar.

Fter.:
La **femeie** este indicată în:

- iminenţă de avort
- sterilitate (prin anovulaţie) se asociază cu menotropina (extrasă din urina de femeie la menopauză)

La **bărbat** este indicată în:

- criptorhidie
- hipogonadism prin hiposecreţie de gonadotropine.

MENOTROPINA (HMG)

Fdin.:
Este extrasă din urina de femeie la menopauză. La femeie induce dezvoltarea foliculului ovarian, dacă se administrează în prima parte a ciclului. Tratamentul se continuă cu gonadotropina corionică pentru declanşarea ovulaţiei. La bărbat stimulează spermatogeneza.

Ftox.:
Reacţiile adverse apar la supradozare şi constau în:

- hiperstimulare ovariană cu apariţia de chisturi;
- retenţie hidrosalină cu edeme;
- sarcini multiple (gemelare);
- hipercoagulabilitate cu tromboembolii.

Fter.:
Este indicată la femeie în sterilitate datorată ciclurilor anovulatorii, iar la bărbat în sterilitate masculină prin hipogonadism.

FOLITROPIN ALFA ŞI FOLITROPIN BETA

Fdin.:
Conţin FSH uman recombinat, cu rolurile menţionate anterior.

Ftox. ŞI Fepid.:
RA sunt:

- hiperstimulare ovariană cu sarcini multiple;
- ginecomastie la bărbaţi;
- tromboembolie.

CI:

- sarcină, alăptare
- prezenţa ovarelor chistice
- tumori ovariene, de sân, uter, hipofizare
- insuficienţă ovariană şi testiculară primară.

Fter.:
Sunt indicate la femei cu cicluri anovulatorii care nu au răspuns la clomifen, iar la bărbat pentru stimularea spermatogenezei.

LUTROPIN ALFA

Fdin.:
Este hormonul luteotrop uman recombinat, cu rolurile menţionate anterior.
Ftox.:
RA frecvente, sunt:
- hiperstimulare ovariană
- cefalee
- greaţă
- dureri abdominale

Fter.:
Se asociază cu FSH pentru stimularea dezvoltării foliculilor ovarieni, în caz de insuficienţă severă a secreţiei de FSH şi LH.

GONADORELINA

Fdin.:
Fiziologic este secretată de hipotalamus şi asigură eliberarea gonadotropinelor de către hipofiză, asigurând în acest fel ciclurile ovulatorii normale.

Este indicată la femeie în infertilitate şi amenoree prin hipogonadism hipogonadotropic, iar la bărbaţi este utilizată pentru diagnosticul hipogonadismului hipogonadotrop (în cazul pubertăţii întârziate).

Prezintă avantajul de a nu stimula excesiv activitatea ovariană, deoarece celulele gonadotrope pot fi inhibate de estrogenii produşi în exces.

4.3.4. Antagonişti parţiali ai hormonilor estrogeni

CLOMIFEN

Fcin.:
Are absorbţie orală bună. Se metabolizează hepatic. Eliminarea se face parţial biliar (participă la circuitul enterohepatic).
Fdin.:
Este agonist parţial pe receptorii estrogenici specifici de la nivelul hipotalamusului. Prin acest mecanism produce o stare de fals hipoestrogenism, crescând astfel secreţia de gonadotropine (FSH şi LH). Eficacitatea este evidentă la femei cu cicluri anovulatorii, la care hipofiza şi ovarele sunt în stare de funcţionare şi în cazul distrofiei ovariene polichistice.

Este ineficace în:
- insuficienţă ovariană primară;
- menopauză precoce;
- deficit antehipofizar.

Ftox. şi Fepid.:
Datorită efectului stimulant asupra ovarului, poate produce:
- hipertrofie ovariană şi apariţia de chisturi ovariene;
- sarcini multiple.

Alte efecte adverse:
- bufeuri, transpiraţii (datorită efectului antiestrogenic);
- distensie abdominală cu durere;
- tulburări de vedere (mecanism neprecizat);
- erupţii cutanate de natură alergică;
- greaţă, vomă, ;
- tulburări SNC: insomnie, nervozitate, depresie;
- hipermenoree sau sângerări intermenstruale neregulate;
- căderea reversibilă a părului.

CI:
Este contraindicată administrarea clomifenului, în:
- sarcină;
- insuficienţă hepatică;
- cancer ovarian;
- sângerări uterine nediagnosticate;
- menoragii şi metroragii;
- conducători auto şi la persoane la care este necesară atenţie.

Fter.:
Indicaţiile terapeutice ale clomifenului, sunt:
- sterilitate cu cicluri anovulatorii, dar cu funcţia hipofizară intactă;
- amenoree secundară contraceptivelor orale;
- amenoree şi galactoree postpartum;
- distrofie ovariană polichistică;
- oligospermie la bărbat.

4.4. CONTRACEPTIVE HORMONALE (ANTICONCEPŢIONALE)

4.4.1. Baze farmacologice

4.4.1.1. Definiţie

Anticoncepţionalele hormonale sunt medicamente care conţin asocieri estroprogestative sau un singur hormon: estrogen sau progestativ, utilizate în scopul controlului fertilităţii.

4.4.1.2. Clasificare

În funcţie de hormonii conţinuţi, contraceptivele se clasifică în :
A) Combinaţii estroprogestative, care pot fi :
- combinaţii fixe, monofazice, care conţin un estrogen şi un progestativ;
- combinaţii secvenţiale, bifazice sau trifazice, care conţin un estrogen şi doze diferite de progestativ.

B) Contraceptive care conţin numai progestative.
C) Contraceptive care conţin numai estrogeni.

4.4.1.3. Mecanism de acţiune contraceptiv

Combinaţiile estroprogestative, realizează contracepţia, prin următoarele mecanisme :

- inhibă funcţia hipofizei şi suprimă vârfurile hormonale de la jumătatea ciclului, ceea ce are drept consecinţă suprimarea ovulaţiei; efectul apare mai ales prin intervenţia estrogenului şi în mai mică măsură a progestativului;
- modifică endometrul în sens nefavorabil implantării (atât estrogenul cât şi progestativul);
- îngroaşă mucusul cervical care îngreunează pătrunderea spermatozoidului (efectul este datorat în principal progestativului).

Contraceptive care conţin **exclusiv progestative,** au ca mecanism de acţiune în principal îngroşarea mucusului cervical, subţierea endometrului cu împiedicarea implantării blastocitului şi în mod variabil inhibarea ovulaţiei.

Contraceptivele care conţin **exclusiv estrogeni** sunt eficace numai dacă sunt administrate la scurt timp după actul sexual, în doze mari, iar efectul apare prin exfolierea rapidă a endometrului.

4.4.2. Anticoncepţionale care conţin combinaţii estroprogestative în asocieri fixe

4.4.2.1. Acţiuni farmacodinamice

Estrogenul pe care-l conţin este frecvent etinilestradiol, iar progestativele sunt levonorgestrel, desogestrel gestoden.

Au efect contraceptiv prin inhibiţia hipofizei, cu scăderea secreţiei de gonadotropine, îngroşarea mucusului cervical şi modificarea mucoasei endometriale în sens nefavorabil implantării.

Deprimă funcţia ovarului, inhibând dezvoltarea foliculilor şi a corpului galben. La nivelul uterului produc hipertrofia cervixului, îngroşarea şi micşorarea cantităţii de mucus cervical. La sfârşitul ciclului, când se întrerupe administrarea, mucoasa uterină se descuamează şi apare sângerarea de tip menstrual.

Alte efecte:

- cresc concentraţia plasmatică a hormonilor tiroxină şi hidrocortizon, deoarece cresc concentraţia proteinelor transportoare specifice;
- cresc sideremia, deoarece cresc concentraţia plasmatică a transferinei;
- cresc sinteza factorilor coagulării VII, VIII, IX, X, şi a fibrinogenului, favorizând coagularea;
- scad fluxul biliar şi cresc concentraţia acidului colic, scăzând concentraţia acidului chenodezoxicolic, ceea ce favorizează litiaza biliară;
- cresc colesterolul şi trigliceridele (efectul dislipidemiant este redus pentru preparatele care conţin doze mai mici de hormoni estrogeni şi progestative cu efect androgenic redus);
- scad toleranţa la glucoză (mai ales preparatele care conţin progestative cu acţiune intensă).

4.4.2.2. Farmacoterapie

Administrarea se face într-o singură priză/zi, la aproximativ aceeaşi oră, începând din prima zi a ciclului menstrual, timp de 21 de zile.

Se face o pauză de 7 zile, timp în care apare hemoragia. După ce cele 7 zile, administrarea se reia.

Dacă priza se întârzie cu mai mult de 12 ore, sau se omite o zi, administrarea se face în continuare, dar protecţia nu mai este asigurată pentru următoarele 7 zile. În această situaţie se impun măsuri contraceptive suplimentare.

Aceleaşi precauţii se impun şi în caz de vomă sau diaree exagerată.

Aceste combinaţii sunt utile şi în tratamentul endometriozei, mai ales în cazurile cu dismenoree severă.

4.4.2.3. Farmacotoxicologie

Reacţiile adverse produse de combinaţiile estroprogestative fixe sunt:

- reacţii adverse minore:
  - greaţă, senzaţie de vomă;
  - cefalee, ameţeli;
  - tensiunea sânilor, edeme (mai ales preparatele care conţin concentraţii mai mari de estrogeni);
  - creştere în greutate (mai ales preparatele care conţin progestative cu proprietăţi androgenice);
  - pigmentarea pielii, cloasmă;
  - candidoze vaginale;
  - mai rar, pot apare: erupţii cutanate, fotosensibilizare, alopecie.
  - ocazional, pot apare sângerări uterine neregulate;
  - amenoree prelungită după oprirea medicaţiei.
- reacţii adverse severe:
  - tromboembolii cu accidente vasculare cerebrale şi coronare;
  - hipertensiune arterială;
  - icter colestatic, adenoame hepatice;
  - depresie.

Tendinţa la tromboză este datorată în principal estrogenului şi este consecinţa creşterii coagulabilităţii sângelui prin creşterea sintezei factorilor coagulării, scăderii circulaţiei venoase, proliferării endoteliului vascular.

Riscul producerii unui infarct este crescut la femei fumătoare, cu vârstă peste 40 de ani, obeze, cu hiperlipemie, diabet zaharat.

4.4.2.4. Farmacoepidemiologie

Contraindicaţii **absolute:**

- boli tromboembolice şi cardiovasculare;
- afectări ale funcţiei hepatice;
- carcinoame estrogeno dependente;
- sângerări uterine nediagnosticate;
- sarcină.

Contraindicaţii **relative:**

-diabet zaharat;
- dislipidemii;
- obezitate;
- tumori benigne de uter şi sân;
- insuficienţă hepatică moderată;
- insuficienţă renală;
- litiază biliară.

Precauţii: Se recomandă utilizarea altor măsuri contraceptive la femei peste 30 de ani în cazul prezenţei tulburărilor cardiovasculare.

4.4.2.5. Interacţiuni medicamentoase

Scad **eficacitatea contraceptivelor, inductorii enzimatici:** barbiturice, fenitoina, rifampicina, griseofulvina, ampicilina.

4.4.3. Asociaţii estroprogestative secvenţiale

Preparatele contraceptive secvenţiale pot fi bifazice sau trifazice. Preparatele **bifazice** conţin 2 tipuri de comprimate cu aceeaşi doză de estrogen şi doze diferite de progestativ. Administrarea se face astfel:

- în primele zece zile ale ciclului menstrual se administrează primele 10 comprimate;
- în zilele 10-21 ale ciclului se administrează următoarele tipuri de comprimate care au acelaşi conţinut de estrogen şi un conţinut mai mare de progestativ.

Tratamentul se face continuu, 21 de zile cu 7 zile pauză.

Preparatele **trifazice** conţin trei tipuri de comprimate, care conţin aceeaşi doză de estrogen (sau doze foarte apropiate) şi doze diferite de progestativ. Administrarea se face 21 de zile, fiecare tip de comprimat administrându-se 5-10 zile, în funcţie de preparat.

Avantajele preparatelor secvenţiale, constau în:

- conţinutul total în hormoni este redus, apropiat de secreţia fiziologică;
- riscul reacţiilor adverse este mai mic, respectiv al hipertensiunii arteriale, dislipidemiilor, hiperglicemiei, creşterii în greutate.

4.4.4. Contraceptive hormonale care conţin exclusiv progestative

Preparatele contraceptive de acest tip, conţin doze mici de progestative: linestrenol, levonorgestrel, noretisteron. Ele constituie o alternativă a asociaţiilor estroprogestative, când acestea sunt contraindicate:

- antecedente tromboembolice;
- hipertensiune arterială;
- tulburări metabolice;
- alăptare.

Mecanismul acţiunii contraceptive constă în principal în îngroşarea mucusului cervical (împiedică pătrunderea spermatozoizilor), subţierea endometrului şi inhibarea ovulaţiei. Au eficacitate contraceptivă mai mică comparativ cu asociaţiile estroprogestative.

Administrarea se face zilnic, din prima zi a ciclului menstrual. Preparatele se pot administra:

- oral – minipills
- injectabil i.m. (preparate retard); acestea sunt indicate pentru contracepţia pe termen scurt (de exemplu după vaccinare antirujeolică) sau pe termen lung (atunci când nu pot fi utilizate asociaţiile estroprogestative orale).
- implante s.c. care eliberează constant cantităţi mici de progestativ (3 - 5 ani).
- implante uterine care eliberează lent progestativ.

Reacţii adverse frecvente constau în sângerări menstruale, mai ales în primele 10 zile de tratament, cefalee, greaţă, vomă, creştere în greutate, cloasmă.

Contraindicaţii:

- sarcină;
- sângerări vaginale nediagnosticate;
- tromboembolii prezente sau în antecedente;
- ateroscleroză avansată;
- dislipidemie aterogenă;

- adenom hepatic;
- carcinoame hormono dependente.

Precauţii:

- diabet zaharat;
- chisturi ovariene;
- boli cardiace;
- migrenă;
- tulburări colestatice.

4.4.5. Contraceptive hormonale care conţin exclusiv estrogeni

Estrogenii au efect contraceptiv în doze mari, dacă sunt administraţi la scurt timp după actul sexual. Efectul apare prin exfolierea rapidă a endometrului, ceea ce duce la împiedicarea implantării oului. Eficacitatea este 99% dacă administrarea se face în primele 3 zile de la contact.

Se pot utiliza:

- etinilestradiol 2,5 mg/zi timp de 5 zile;
- estrogeni conjugaţi 10 mg x 3/zi, timp de 5 zile;
- dietilstilbestrol 50 mg/zi, timp de 5 zile.

Există preparate care conţin o doză mare de estrogen, care se administrează în primele 72 de ore de la contactul sexual şi se repetă administrarea după 12 ore.

4.5. HORMONI ANDROGENI ŞI ANABOLIZANŢI

4.5.1. Baze fiziologice şi farmacodinamice

Hormonii androgeni, reprezentaţi de testosteron, dihidrotestosteron şi androstendion, sunt secretaţi de către celulele interstiţiale Leydig, situate în interstiţiul dintre tubii seminiferi.

Au structură steroidică, iar biosinteza lor porneşte de la colesterol sau de la acetil coenzima A.

Cantităţi mici sunt produse şi de către celulele zonei reticulate corticosuprarenale.

Secreţia zilnică de testosteron este de 7 mg/zi la adult, iar o parte din el este biotransformat sub acţiunea enzimei 5 alfa- steroid reductaza la dihidrotestosteron.

Concentraţia plasmatică a hormonilor testiculari, variază cu vârsta, astfel:

- 200-300 ng/dl până la pubertate;
- 600-700 ng/dl la adult.

Circulaţia în sânge se face sub formă legată de o globulină plasmatică.

O parte din testosteron se depune în ţesuturi şi se transformă în dihidrotestosteron sau în 5 alfa androstendiol, iar restul se degradează în ficat şi se elimină pe cale renală sau intestinală în formă conjugată.

Acţiunile fiziologice ale hormonilor androgeni, sunt:

Acţiune androgenică (virilizantă), influenţând dezvoltarea caracterelor sexuale specifice masculine:

- caractere sexuale primare: dezvoltarea organelor sexuale (vezicule seminale, prostata, penis, scrot);
- caractere sexuale secundare: pilozitate, forţă musculară, îngroşarea coardelor vocale etc.;
- caractere sexuale terţiare: activitatea nervoasă, instinct sexual etc.

Acţiune anabolizantă:

- activează sinteza proteică şi metabolismul fosfo calcic, la nivelul ţesuturilor şi organelor (musculatură scheletică, matricea osoasă, ţesutul nervos, măduva hematopoietică etc.).

- la nivelul oaselor, în perioada pubertară, produc intensificarea osteosintezei, creşterea în lungime ca urmare sintezei crescute de matrice osoasă şi depunerea sărurilor de calciu;
- în perioada postpubertară are loc osificarea cartilajului de creştere şi oprirea dezvoltării statutare.

Alte acţiuni:
- favorizează depunerea glicogenului în muşchi;
- cresc toleranţa pentru glucide la diabetici;
- produc retenţie hidrosalină mai slabă comparativ cu hormonii estrogeni;
- stimulează eritropoeza;
- stimulează secreţia glandelor sebacee;
- cresc absorbţia intestinală a calciului şi stimulează fixarea în oase, efect favorabil în osteoporoză.

4.5.2. Interrelaţii hormonale

- **Efect antiestrogenic:**
  - produc virilizare la femei cu hirsutism, îngroşarea vocii;
  - la doze mari inhibă secreţia gonadotropinelor hipofizare (împiedică ovulaţia dacă sunt administraţi în prima parte a ciclului menstrual);
- **Scad secreţia de hormon luteotrop** (administraţi femeilor care alăptează inhibă secreţia lactată);
- **Interrelaţia cu hormonii hipofizari şi corticosuprarenalieni** – la doze mici stimulează hipofiza şi corticosuprarenala (prin intermediul hipofizei), iar la doze mari inhibă capacitatea secretorie a acestora.

4.5.3. Farmacotoxicologie şi Farmacoepidemiologie

Reacţiile adverse produse de hormonii androgeni, sunt:
Reacţii adverse în sfera sexuală:
- la femei produc virilizare: acnene, hirsutism, îngroşarea vocii, calviţie temporală sau difuză, creşterea libidoului, tulburări menstruale (până la amenoree);
- la bărbaţi pot produce priapism, suprastimulare sexuală, hipertrofia prostatei; diminuarea spermatogenezei la tratament îndelungat (ca urmare a scăderii secreţiei de gonadotropine);
- la băieţi, administraţi înainte de pubertate pot duce la masculinizare precoce şi la oprirea creşterii prin inhibiţia cartilajului epifizar;
- retenţie hidrosalină, mai slabă comparativ cu estrogenii;
- icter colestatic, derivaţii substituiţi cu metil sau etil în poziţia 17;

Contraindicaţii:
- la bărbaţi cu cancer de de testicul, prostată, hormonodependent;
- adenom de prostată (pot creşte volumul acesteia şi pot agrava retenţia urinară);
- insuficienţa hepatică severă (mai ales derivaţii alchil substituiţi în poziţia 17, la care s-a constatat o creştere a frecvenţei tumorilor hepatice).

4.5.4. Farmacoterapie

Indicaţiile terapeutice ale hormonilor androgeni sunt:
- hipogonadism la tineri datorat în special incapacităţii testicululuide a secreta testosteron (tinerii au musculatura slab dezvoltată, ţesut adipos cu distribuţie de tip feminin, pilozitate redusă, organe genitale subdezvoltate);

- hipogonadism la adult apărut posttraumatic, postinfecţios;
- cancer de sân hormonodependent, al femeilor la menopauză (mai ales în caz de recidivă sau cancer metastazat);
- stări cu bilanţ azotat negativ (prin carenţă sau prin pierdere de proteine);
- osteoporoză, în asociere cu estrogenii;
- doze mari, timp îndelungat au efect în hipoplazia şi aplazia măduvei hematopoetice, anemia secundară chimioterapiei, anemie hemolitică cronică.

4.5.5. Hormoni androgeni utilizaţi în terapie pentru efectul virilizant

Sunt utilizate în terapie, substanţele:
- substanţe naturale: *testosteron şi esterii testosteronului la gruparea 17 OH: propionat, fenilpropionat, enantat, cipionat, undecilenat*
- derivaţi de semisinteză: *metiltestosteron, fluoximesteron, mesterolon, danazol*

TESTOSTERON

Fcin.:
Testosteronul se absoarbe după administrare orală, dar se metabolizează rapid în ficat şi în peretele intestinal. Metabolizarea se face prin reducere la C17, în urma căreia se formează androstendion. După reducere are loc saturarea în poziţia Δ_4 şi reducerea grupării cetonice din poziţia 3 cu formare de etiocolanolonă şi androsteron. Sub acţiunea alfa reductazei duce la formare de dihidrotestosteron cu potenţă mai mare.

Metabolizarea testosteronului este mult diminuată la pacienţi cu ciroză hepatică.

Fdin.:
Are acţiunile hormonilor androgeni menţionate mai sus.

La nivel molecular, acţionează asupra unor receptori nucleari specifici. După legare pe receptori (afinitatea dihidrotestosteronului este mai mare), complexul se leagă de ADN şi are rol de factor de transcripţie. Astfel determină sinteza de ARNm şi a proteinelor specifice.

Fter şi Fgraf.:
Este indicat în hipogonadism masculin, sub formă de:
- implante subcutanate care asigură concentraţii eficiente de hormon timp de mai multe luni 8 implantele cu 600 mg testosteron sunt eficiente 4-5 luni);
- preparate cu eliberare transdermică care se aplică pe pielea scrotului;
- esteri ai testosteronului cu acid acetic, acid propionic, acid enantic etc. care se administrează i.m., sub formă de soluţie uleioasă .

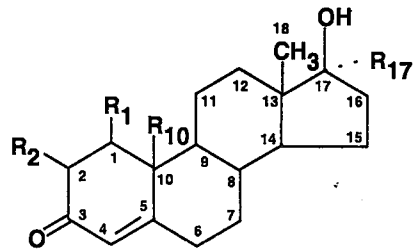
METILTESTOSTERON

Fcin.:
Este activ după administrare orală. Are metabolizare hepatică mai lentă

Fdin. şi Fter.:
Este mai puţin activ comparativ cu testosteronul. Se administerază oral (10-50 mg/zi) sau perlingual (5-20 mg/zi) în tratamentul hipogonadismului. Doze mai mari sunt utilizate pentru tratamentul cancerului de sân.

FLUOXIMESTERON

Fdin. şi Fter.:
Este un derivat fluorurat al metiltestosteronului, cu proprietăţi virilizante şi potenţă mai mare comparativ cu metiltestosteron.
Este indicat în hipogonadism (10 mg/zi) şi ca stimulator al hematopoezei (10-20 mg/zi).



Denumirea	R_1	R_2	R_{10}	R_{17}	Alte deosebiri
Androgeni naturali					
Testosteron	—H	—H	$-CH_3$	—H	-
Dihidrotestosteron	—H	—H	$-CH_3$	—H	Lipsă dubla leg. C_4=C_5
Androgeni de semisinteză					
Metandienona (Metandrostenolon)	—H	—H	$-CH_3$	$-CH_3$	Dublă leg. C_1-C_2
Mesterolon	$-CH_3$	—H	$-CH_3$	—H	Lipsă dubla leg. C_4=C_5
Oximetolon	—H	—CH=OH	$-CH_3$	$-CH_3$	Lipsă dubla leg. C_4=C_5
Nandrolon	—H	—H	—H	—H	-
Noretandrolon	—H	—H	—H	$-C_2H_5$	-

Fig. XII.15. Structurile chimice ale unor hormoni androgeni şi steroizi anabolizanţi

4.5.6. Steroizi anabolizanţi

Sunt derivaţi de testosteron, 19-nortestosteron, 5-alfa dihidrotestosteron.
Reprezentanţi: *metandienona, oximetolona, nozolol, noretandrolon, oxandrolona, nandrolon, etilestranol, stanozolol.*

4.5.6.1. Acţiuni farmacodinamice

- au efect anabolizant mai intens comparativ cu efectul virilizant şi produc creşterea masei musculare;
- au efecte virilizante asemănătoare testosteronului, dar de intensitate mai redusă;
- derivaţii de 19-nortestosteron au efect antiestogenic şi progestativ.

4.5.6.2. Farmacoterapie

Sunt indicaţi în următoarele situaţii:
- bătrâni denutriţi, cu stare de caşexie;
- arsuri întinse şi escare;
- osteoporoză la vârstnici;
- după intervenţii chirurgicale.

4.5.6.3. Farmacotoxicologie şi contraindicaţii

- nu se administrează la sportvi, deoarece cresc masa musculară şi efortul muscular (sunt substanţe dopante);
- nu se utilizează înaintea pubertăţii, la femei tinere, în sarcină;
- compuşii 17 alfa alchil substituiţi sunt toxici hepatici şi sunt contraindicaţi în insuficienţă hepatică.

NANDROLON ACETAT

Fdin.:
Este un derivat de 19-nortestosteron, cu acţiune retard şi cu proprietăţi anabolizante.
Ftox.:
RA sunt:
- tulburări menstruale (datorate efectului antiestrogenic)
- hiperlipidemie şi creşterea trigliceridelor plasmatice
- potenţarea acţiunii hipoglicemiantelor (prin scăderea toleranţei la glucide)

Fter. şi Fgraf.:
Este indicat ca anabolizant, administrat intramuscular, în doză de 50 mg, o dată la 1-2 săptămâni.

STANOZOLOL

Fdin.:
Este derivat de 17 alfa metildihidrotestosteron, cu efecte anabolizante şi androgenice.
Ftox.:
Deoarece este un derivat 17-alfa alchilat poate produce icter colestatic.
Fter şi Fgraf.:
Este indicat în angioedem ereditar, administrat oral, în dozele: 2,5 – 10 mg/zi iniţial, apoi 2 mg la 2 zile, apoi 2,5 mg de 3 ori pe săptămână, ca tratament de întreţinere.

5. MEDICAŢIA MOTILITĂŢII UTERINE

5.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

În timpul sarcinii, uterul se dezvoltă, astfel încât atinge o lungime de 30-35 cm şi o capacitate de 5l (normal, are o lungime de 6-7 cm şi o capacitate de 4-5 ml).
Miometrul (muşchiul uterin) este format din părţi egale de fibre musculare şi ţesut conjunctiv cu fibre de colagen şi elastice, care permit dezvoltarea uterului pe parcursul gestaţiei fără a opune rezistenţă parietală faţă de presiune. De asemenea, contribuie la realizarea unui

echilibru în irigaţia materno-placentară. Fibrele musculare ale miometrului cresc pe parcursul sarcinii în lungime şi grosime, atingând lungimea de 800 μm şi grosimea de 10 μm (faţă de lungimea de 50 - 90 μm şi şi grosimea de 4 μm).

Concomitent cu creşterea dimensiunilor acestor fibre, are loc acumularea de proteine contractile, creşterea numărului de receptori membranari pentru mediatorii chimici implicaţi în contracţia şi relaxarea uterină: histamină, adrenalină, noradrenalină, bradikinină, serotonină, oxitocină, estrogeni, progesteron, prostaglandine etc.

Situaţiile patologice care interesează motilitatea uterină pot fi în 2 sensuri: accenuarea contractilităţii (consecinţa fiind avortul prematur) sau diminuarea motilităţii care poate determina tulburări în timpul travaliului, hemoragii prin mărirea sinusurilor venoase.

5.2. BAZE FARMACODINAMICE

Motilitatea miometrului este influenţată de două grupe de substanţe:

- Ocitocice – stimulatoare ale contracţiei uterine
- Tocolitice – relaxante uterine
- Antispastice sau spasmolitice uterine – substanţe active numai asupra părţilor din miometru aflate în stare de hipertonie

5.3. OCITOCICE

5.3.1. Clasificare

Clasificare, după origine şi structură chimică:

a. Hormoni: ***oxitocina, demoxitocina(desam nooxitocina)***

b. Prostaglandine şi analogi ai prostaglandinelor:

- ***dinoproston (PGE_2), dinoprostum ($PGF_{2\alpha}$), carboprostil (analog de sinteză al $PGF_{2\alpha}$)***
- ***sulproston, metenoprostum (derivaţi de sinteză ai PGE_2) gemeprostum, misoprostum (derivaţi de sinteză ai PGE)***

c. Alcaloizi din ergot: ***ergometrina , metilergometrina***

5.3.2. Farmacoterapie

Indicaţiile terapeutice ale ocitocicelor, sunt:

- inducerea şi susţinerea contracţiilor uterine în timpul travaliului;
- pentru controlul hemoragiei uterine postpartum şi postabortum;
- controlul involuţiei uterine;
- inducerea avortului terapeutic;
- menoragii şi metroragii.

5.3.3. Hormoni

Reprezentanţi: ***oxitocina, demoxitocina***

OXITOCINA

Prop. fiz. chim.:

Este un hormon cu structură polipeptidică, secretat de retrohipofiză, care are rol în contracţia uterină şi expulzia laptelui. În prezent se obţine prin sinteză.

Fcin.:

Este inactivă după administrare orală, deoarece este degradată în tubul digestiv. Se metabolizează rapid, având un T1/2 scurt, indiferent de calea de administrare (i.v. perfuzie lentă, i.m., perlingual, nazal).

Fdin.:

Acţiunile farmacodinamice ale oxitocinei sunt:

- Creşte frecvenţa şi forţa contracţiilor uterine ritmice (efectul este mai intens după administrare injectabilă). Efectul este mai intens în ultimele săptămâni de sarcină, atunci când şi reactivitatea miometrului este mai mare. Acţiunea apare prin activarea receptorilor spe-cifici de la nivelul miometrului şi prin creşterea secreţiei de prostaglandine (la nivel molecular, efectul este datorat stimulării fosfolipazei C, cu creşterea mesagerilor secunzi IP3 şi DAG şi prin activarea canalelor de calciu voltaj dependente).
- Contractă muşchii care înconjoară ramificaţiile alveolare şi în acest fel favorizează expulzia laptelui.

Ftox. şi Fepid.:

Reacţiile adverse produse de oxitocină sunt efecte secundare, datorate utilizării dozelor mari:

- asfixie la făt, în timpul travaliului;
- ruptura uterului.

Preparatele naturale impurificate cu vasopresină pot produce:

- reacţii alergice;
- hipertensiune arterială;
- aritmii cardiace.

CI:

Este contraindicată administrarea oxitocinei în următoarele cazuri:

- hipertonie uterină;
- fragilitate sau distensie uterină;
- suferinţe fetale.

Administrarea se face **exclusiv sub supraveghere medicală.**

Fter.:

Este indicată pentru:

- susţinerea contracţiilor uterine în timpul travaliului;
- inducerea travaliului în cazul sarcinilor complicate cu diabet, HTA, sarcină prelungită datorată insuficienţei placentare;
- controlul metroragiei postpartum, când aceasta nu răspunde la ergometrină.

DEMOXITOCINA

Fdin.:

Are efecte asemănătoare oxitocinei, dar efectul ocitocic este mai intens. Administrată în doze mari, poate produce: tahicardie, tetanie, ruptura uterului mai intens şi mai prelungit. Poate fi administrată sub formă de comprimate bucale (50 U.I./comprimat), pentru declanşarea travaliu-lui şi pentru stimularea involuţiei şi asfixia fătului.

5.3.4. Prostaglandine

Propr. fiz.chim.:

Sunt substanţe naturale sau analogi de sinteză ai prostaglandinelor PGF, PGE. Reprezentanţi:

- ***dinoproston (PGE_2), dinoprostum ($PGF_{2\alpha}$), carboprostil (analog de sinteză al $PGF_{2\alpha}$)***

- ***sulproston, metenoprostum (derivaţi de sinteză ai PGE_2), gemeprostum, misoprostum (derivaţi de sinteză ai PGE_1)***

Fdin.:
Efectul ocitocic este mai intens în trimestrele II şi III de sarcină.
Fter.:
Sunt indicate pentru:
- inducerea avortului terapeutic;
- inducerea travaliului la termen;
- profilaxia metroragiilor postpartum.

Ftox. şi Fepid.:
Reacţiile adverse:
- spasm uterin şi suferinţe fetale;
- contracţia muşchilor netezi ai tubului digestiv, cu apariţia de greţă, vomă, diaree;
- vasoconstricţie la doze mari produc ***$PGF_{2\alpha}$*** şi **analogii de sinteză ai *$PGF_{2\alpha}$***;
- vasodilataţie cu hipotensiune arterială apare la administrarea dozelor mari de ***PGE_2*** şi ***a derivaţilor de sinteză ai PGE_2***;
- rar, pot produce leucocitoză.

CI:
Este contraindicată administrarea prostaglandinelor ocitocice în următoarele situaţii:
- distocii uterine
- existenţa operaţiei de cezariană în antecedente
- suferinţe fetale
- astm bronşic (datorită efectului bronhoconstrictor)
- glaucom

DINOPROSTUM

Fdin.:
Este $PGF_{2\alpha}$ cu efect ocitocic intens.
Ftox. şi Fepid.:
RA date de $PGF_{2\alpha}$, sunt:
- aparat digestiv: greaţă, vomă, diaree, colici abdominale;
- aparat cardiovascular: tahicardie, creşterea tensiunii arteriale;
- SNC: cefalee.

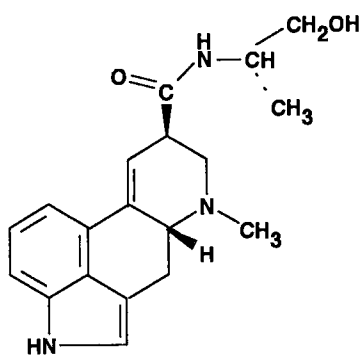
CI absolute:
- astm bronşic
- colită ulceroasă în formă activă
- hipertensiune arterială
- glaucom
- intervenţii chirurgicale anterioare pe uter

Fter.:
Este utilizată în:
- inducerea travaliului
- pentru stimularea contracţiilor uterine în caz de atonie uterină în expulzie
- moarte intrauterină
- pentru expulzia placentei
- molă hidatiformă

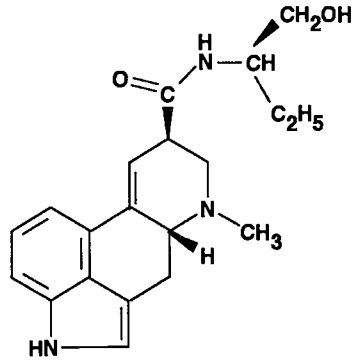
Fgraf.:
Pentru inducerea travaliului se foloseşte în doză de 1 mg, diluat în 500 ml ser fiziologic (administrarea se face iniţial i.v, în doză dependentă de intensitatea contracţiilor uterine, urmată de perfuzie i.v. ; se ţin sub control: frecvenţa cardiacă şi contracţiile uterine)

5.3.5. Alkaloizi din ergot

Reprezentanţi: ***ergometrina, metilergometrina.***



Ergometrina (ergonovina)



Metilergometrina (metilergonovina)

Fig. XII.16. Structura chimică a unor ocitocice, alcaloizi din ergot

ERGOMETRINA

Fcin.:
Se absoarbe bine după administrare orală (efectul apare cu o latenţă de aproximativ 10 minute) şi intramusculară (mai ales în asociere cu hialuronidaza).

Fdin.:
Acţiunile farmacodinamice ale ergometrinei, sunt:
- creşte frecvenţa şi amplitudinea contracţiilor uterine;
- creşte tonusul bazal uterin, favorizând închiderea sinusurilor venoase din miometru; prin acest efect este utilă ca hemostatic uterin;
- contractă orificiul uterin.

Eficacitatea este redusă în cazul existenţei hipocalcemiei.
Acţiunea ocitocică uterină este datorată activării receptorilor alfa adrenergici din miometru. Efectul vasoconstrictor sistemic este foarte redus.

Ftox. şi Fepid.:
Reacţiile adverse apar mai ales la utilizarea dozelor mari şi constau în:
- tetanie uterină (efectul este intens, scăzând şi circulaţia utero-placentară); rupturi uterine;
- traumatisme ale fătului;
- tulburări digestive:greaţă, vomă;
- creşterea tensiunii arteriale, ischemie periferică (mai ales la administrare i.v.);
- reacţii alergice.

CI:
- hipertensiune arterială, cardiopatie ischemică, aritmii cardiace;
- insuficienţă hepatică sau renală;
- tulburări ischemice periferice.

Fter. şi Fgraf.:
Ergometrina este indicată în:
- profilaxia şi tratamentul hemoragiilor post partum şi post abortum, în dozele:
  - 0,2-0,5 mg x 2-4/zi, i.m.
  - 0,5 mg x3/zi, în hemoragii uşoare.
- pentru grăbirea involuţiei uterine;

- avort incomplet;
- menoragii, metroragii.

METILERGOMETRINA

Fdin.:
Are efect ocitocic prin stimularea receptorilor alfa adrenergici. Efectul este mai intens pe uterul gravid. Durata efectului este 4-8 ore.

Ftox. şi Fepid.:
RA produse de metilergometrină sunt:
- tulburări digestive: greaţă, vomă, dureri abdominale;
- tulburări SNC: cefalee, ameţeli;
- erupţii cutanate alergice;
- hipertensiune arterială, accidente vasculare cerebrale (la doze mari);
- bradicardie la administrare i.v., sau i.m.;
- soc, în cazul injectării rapide.

CI:
- sarcină
- hipertensiune arterială
- toxicoză gravidică
- hipersensibilizare
- infecţie post partum
- asociere cu alte vasoconstrictoare

Fter.:
Este indicată în:
- hemoragii post partum sau post abortum
- avort incomplet
- pentru grăbirea involuţiei uterine
- menoragii şi metroragii.

5.4. TOCOLITICE

5.4.1. Clasificare

Sunt substanţe care produc relaxare uterină şi sunt utile pentru profilaxia şi tratamentul iminenţei de avort şi a naşterii premature.

Clasificare:
- stimulatoare ale receptorilor beta 2 adrenergici: ***salbutamol, fenoterol, terbutalina, hexoprenalina, ritodrin.***
- ***sulfat de magneziu***
- ***antiinflamatoare nesteroidiene***
- ***alcool etilic***

5.4.2. Stimulantele receptorilor beta 2 adrenergici

5.4.2.1. Acţiuni farmacodinamice

Efectele farmacodinamice sunt consecinţa activării receptorilor beta 2 adrenergici:
- relaxare uterină, cu inhibarea contracţiilor ritmice care apar în iminenţa de avort sau în cazul naşterii premature;
- vasodilataţie;
- bronhodilataţie;
- creşterea glicogenolizei în muşchii scheletici.

5.4.2.1. Farmacotoxicologie şi Farmacoepidemiologie

RA sunt:
- stimulare cardiacă cu tahicardie, palpitaţii
- stimulare SNC cu tremor şi anxietate
- retenţie hidrosalină prin creşterea secreţiei de renină
- hiperglicemie
- hipokaliemie

Reacţiile adverse datorate stimulării receptorilor beta-1 apar mai ales în condiţiile administrării i.v, a unor doze mari, când selectivitatea pentru receptorii beta-2 dispare.

CI:
- infarct de miocard
- angină pectorală instabilă
- aritmii cardiace
- tireotoxicoză
- diabet zaharat (dacă este necesară administrarea la diabetici, aceasta se se face sub controlul strict al glicemiei)
- hemoragii.

5.4.2.3. Farmacoterapie

Sunt indicate în:
- contracţii uterine cu iminenţă de avort
- hiperkinezie în timpul travaliului cu riscul apariţiei suferinţei fetale
- pentru pregătirea operaţiei cezariene sau a altor intervenţii chirurgicale pe uterul gravid.

În urgenţe se administrează i.v., în perfuzie, apoi se continuă cu administrare i.m., s.c. În tratament de întreţinere se administrează frecvent oral.

Administrarea orală se face astfel:
- fenoterol 5 mg la 3-6 ore;
- salbutamol 2 mg la 8 ore;
- hexoprenalina 0,5 mg la 3-6 ore.

5.4.3. Alcool etilic

Fdin.:
Administrat în doze mari, 1,25g/kg în perfuzie i.v., ca soluţie 10% în glucoză izotonă are efect tocolitic. În doze mai mici are efect spasmolitic uterin.

5.4.4. Sulfat de magneziu

Fdin.:
- are efect anticonvulsivant în convulsiile din eclampsie;
- este tocolitic la doze mari;

Ftox.:
La supradozare produce:
- deprimare cardiacă
- deprimare respiratorie
- bloc neuromuscular
- deprimare cardiacă şi respiratorie la nou născut.

Antidotul în supradozare este calciul.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Barnes P.J. – Anti-inflamatory action of steroids: molecular mechanism, Trends Pharmacol. Sci. 14,1993, 436-441
2. Buckingham J. C. – Stress and the hypothalamo-pituitary-immune axis, Int. J. Tissue React. 20,1998, 23-34
3. Byyny R. L. – Withdrowal from glucocorticoid therapy, N. Engl. J. Med., 295,1976, 30-32
4. Chorousos G. P. – The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation, N. Engl. J. Med., 332, 1995, 1351
5. Coculescu M. - Endocrinologie clinică, Note de curs, Ed. Medicală, Bucureşti, 1998, 56-75, 107-130, 130-143
6. Dobrescu D. - Farmacoterapie practică, vol. I, Ed. Medicală, Bucureşti, 1989, 232-258, 258-271, 271-282
7. Dobrescu D., Manolescu E., Subţirică V., Drăgan A., Dobrescu L., Negreş S. – Memomed 2004, Ed. Minesan, 2004
8. Drolet G. R. - Corticotropin-releasing hormone and its receptors: an evaluation at the transciption level in vivo, Peptides 22, S 2001, 761-767
9. Florence J.A. - Yeager B.F., Treatment of type II diabetes mellitus, American Family Physician, 1999, 10, 2835-2840
10. Gimeney F., Brazier M., Dine JC.T., Tchikpe L. - Pharmacie clinique et therapeutique, Ed. Masson, Paris, 200, 1013-1025
11. Goldfien A. – Adrenocorticoids and adrecocortical antagonist, în Katzung B. G. Basic and Clinical Pharmacology, ed. a VI-a, Lange, 1995
12. Griffin S.J. - The management of diabetes, Britisch Medical J., 2001, 323, 946-948
13. Hăulică I. - Fiziologie umană, Ediţia a II-a, Ed. Medicală, Bucureşti, 1997, 768, 788-798, 802-812, 813-821
14. Imura H. – Adrenocorticotropic hormone, în Degroot l. J.: Endoscrinology, Saunders, Philadelphia, 1994
15. Luna B., Feinglos M.N. - Oral agents in the management of type II diabetes mellitus, American Family Physician, 2001, 9, 1747-1762
16. Muller M., Renkawitz R. – The Glucocorticoid receptor, Biochim. Biophyps., Acta, 1991, 1088, 171
17. Munck A., Guyre P. M., Holbrook N. J. – Physiological functions of glucocorticosteroids in stress and their relation to pharmacological actions, Endocr. Rev., 5, 1984, 25
18. Piper J. M., Ray W. A., Daugherty J. R. – Corticoid use and peptid ulcer disease: role of non-steroidal anti-inflammatory drugs, Ann. Intern. Med., 114, 1991, 735
19. Rang H. P., Dale M. M., Moore P. K. – Pharmacology, Fifth Edition, Churchill Livingstone, 2003
20. Sapolsky R. M., Romero L. M., Muck A. U. – How do glucocorticoidsinfluence stress response? Integrating permissive, suppresive, stimulatory and preparative actions, Endocr. Rev. 21, 2000, 55-89
21. Schimmer B. P., Parker K. L. – Adrenocorticotropic hormone; Adrenocortical steroids and their synthetic analogs; Inhibitors of the synthesis and action of adrenocortical hormones, în Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapy, ed. X, Editura McGraw Hill, 2001, 1649-1677
22. Schleimer R. P., Claman H. N., Oronsky A. L. – Anti-inflammtory steroid action, basis and clinical aspects, Academic Press, 1989
23. Stroescu V. - Bazele farmacologice ale practicii medicale, ediţia a VIIa, Ed. Medicală, Bucureşti, 2001, 711-744, 780-799, 804-816
24. Vance M. L. - Hypopituitarism, N. Engl. J. Med. 330, 1994, 1651-1662
25. Zelissen P. M. J., Croughs R. J. M., van Rijk P. P., Raymakers J. A. – Effect of glucocorticoid replacement therapy on bone mineral density in patients with Addison disease, Ann. Intern. Med.120,1994, 207-210

XIII. VITAMINE

Secţiunea

Vitaminele sunt substanţe organice necesare pentru buna funcţionare a organismului. Ele sunt introduse în organism prin intermediul alimentelor, unele fiind sintetizate şi în organism: vitamina K, vitamina D_3, vitamina PP, biotina, vitamina B_6, etc.

Vitaminele prezintă mai multe denumiri:
- Denumirea alfabetică, folosind literele mari ale alfabetului A, B, C, D, E, K, şi diferiţi indici în cadrul unui tip de vitamină: D_2-D_7, B_1, B_2, B_6, etc;
- Denumirea chimică care are la bază structura chimică a vitaminei: vitamina B_6 – piridoxină (derivat de piridină), vitamina E – tocoferol (nucleu tocol), etc.;
- Denumirea terapeutică după efectul farmacodinamic: vitamina A–vitamina antixeroftalmică, vitamina C–vitamina antiscorbutică, Vitamina D–vitamina antirahitică, vitamina E–vitamina antisterilitate, vitamina PP–vitamina antipelagră, vitamina K–vitamina antihemoragică sau vitamina coagulării.

Vitaminele au fost clasificate după solubilitate în:
- Vitamine liposolubile: A, D, E, K;
- Vitamine hidrosolubile: complexul B, vitamina C.

Trebuie amintite şi vitaminoidele, adică acei factori biochimici lipsiţi de funcţie enzimatică şi anume:
- vitamina P,
- mezoinozitolul,
- colina,
- acidul pangamic,
- acidul alfa-lipoic,
- unii acizi graşi nesaturaţi esenţiali (vitamina F).

S-au identificat şi compuşi mai mult sau mai puţin asemănători structural cu vitaminele, capabili să diminueze activitatea vitaminelor, numiţi antivitamine, unii având utilizări terapeutice.

Vitaminele pot fi active ca atare sau se pot găsi sub formă de provitamine (precursori inactivi) care în organism sunt transformate în vitamine, cum ar fi carotenoidele.

Cele mai multe vitamine nu au efecte farmacodinamice distincte de cele biochimice. Din punct de vedere al mecanismului de acţiune, vitaminele pot fi:
- Cu efect nuclear: acţionează influenţând transcripţia ADN şi formarea unor proteine cu rol biologic. Ex.: vitamina A şi D;
- Cu efect membranar, împiedicând acţiunea unor radicali liberi la nivelul membranelor biologice. Ex.: vitamina E;
- Cu rol în transferul unor grupări cum ar fi: $-CO_2$, $-CH_3$, $-NH_2$. Ex.: vitamina B_1, B_6, B_{12}, biotina, acidul pantotenic, acidul folic;
- Cu rol în transferul de electroni. Ex.: vitamina PP, vitamina B_2, vitamina K, vitamina C.

Deşi cantităţile de vitamine necesare organismului sunt mici, în cazul în care prin alimentaţie sau sinteză endogenă nu sunt acoperite cerinţele fiziologice apare carenţa, deficitul sau starea de hipovitaminoză. Ele pot apare:
- Datorită aportului redus: alimentaţie dezechilibrată, lipsa poftei de mâncare;
- Datorită absorbţiei necorespunzătoare: afecţiuni hepatice, biliare, gastro-intestinale sau administrarea concomitentă a unor medicamente care scad absorbţia;
- Datorită nevoilor crescute ale organismului: la femeia gravidă, la femeia care alăptează, la copii în creştere, la bătrâni, în boli infecţioase, hipertiroidism, la alcoolici, în cursul tratamentului cu unele medicamente.

Vitaminele se folosesc în doze mici profilactic sau pentru tratamentul hipovitaminozelor uşoare, dozele fiind totuşi de 5-10 ori mai mari decât necesarul zilnic. În cazul hipovitaminozelor grave ce îmbracă forma unor afecţiuni cum ar fi: pelagra, scorbutul, rahitismul,

beri-beri sunt necesare doze mari de vitamine. Tot în doze mari, vitaminele se folosesc pentru prevenirea şi tratarea unor afecţiuni nelegate de stările carenţiale specifice.

Vitaminele în doze terapeutice sunt bine tolerate, putând apare reacţii adverse severe mai ales la administrarea vitaminelor liposolubile în doze mari.

1. VITAMINE LIPOSOLUBILE

1.1. VITAMINA A

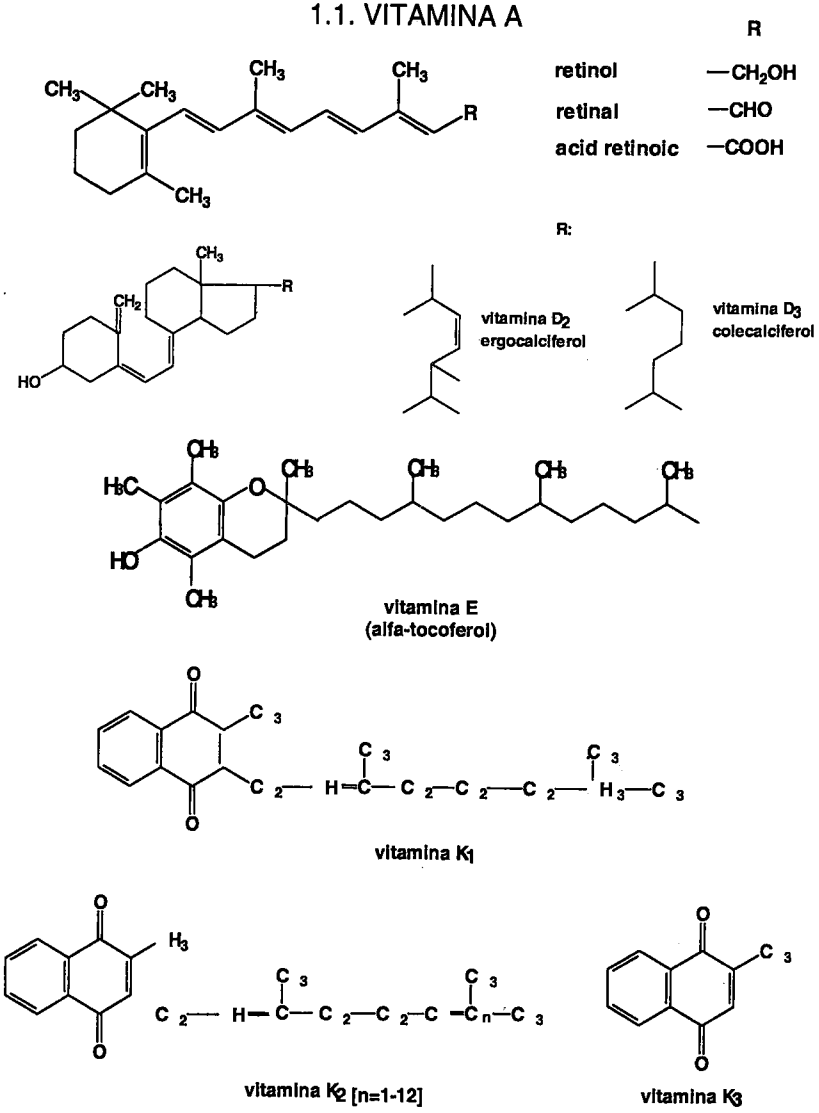


Fig. XIII.1. Structurile chimice ale vitaminelor liposolubile

Vitamina A este o vitamină liposolubilă numită şi vitamina antixeroftalmică.

Formele sub care se găseşte vitamina A sunt:

- retinolul (vitamina A_1) şi esterii retinolului;
- 3-dehidro-retinolul (vitamina A_2);
- retinalul;
- acidul retinoic;
- precursori de vitamina A (provitamine) numiţi carotenoide dintre care cel mai important este β-carotenul;
- analogi de sinteză ai vitaminei A: tretinoin, izotretinoin, etretinat, acitretin.

Retinolul, retinalul şi acidul retinoic sunt compuşi biologic activi, dar neechivalenţi ca acţiune.

1.1.1. Surse de vitamina A

Organismul nu sintetizează vitamina A, dar poate transforma provitaminele în vitamină A. Vitamina A provine din alimente, atât ca atare, cât şi sub formă de provitamine. Conţin vitamină A sau carotenoide:

- Produse animale cum ar fi: ficatul, laptele integral, untul, brânza, ouăle, peştele şi uleiul din ficat de peşte;
- Produse vegetale cum ar fi: fructele, roşiile, morcovii.

1.1.2. Farmacocinetică

Absorbţie. Alimentele aduc în organism vitamina A sub formă de esteri ai retinolului şi beta-caroten. Esterii retinolului suferă o hidroliză înainte de absorbţie. Retinolul se absoarbe activ din tubul digestiv, printr-un mecanism la care participă o proteină citosolică numită CRBP II (cellular retinol binding protein II). Carotenoidele sunt absorbite prin difuziune pasivă, absorbţia fiind incompletă. β-carotenul este transformat în celulele epiteliale de la nivelul locului de absorbţie în retinal şi ulterior în retinol. Pentru absorbţia vitaminei A este necesară prezenţa:

- sărurilor biliare
- lipazei pancreatice
- proteinelor şi grăsimilor alimentare.

Din preparatele de vitamină A miscibile cu apa, aceasta se absoarbe mai bine decât din preparatele de tip soluţie uleioasă.

Distribuţia. Ajuns în mucoasa intestinală, retinolul este reesterificat la retinilpalmitat, formă sub care ajunge în sânge şi ficat prin intermediul chilomicronilor. Vitamina A este stocată în principal în celulele Kupffer din ficat şi doar o mică parte în rinichi, plămâni, suprarenale, retină şi grăsimi. În sânge, retinolul liber se leagă de o α_1-globulină (retinol binding protein) în proporţie de 90%. Vitamina A trece mai greu placenta şi poate să apară în laptele matern.

Metabolizare. Retinolul este metabolizat în ficat la o β-glucuronidă care urmează un circuit entero-hepatic şi suferă oxidarea la retinal şi acid retinoic.

Eliminare. Vitamina A se elimină prin urină şi fecale.

1.1.3. Farmacodinamie. Rolurile vitaminei A

Toate cele trei forme ale vitaminei A, retinolul, retinalul, acidul retinoic sunt active. În celulele țesuturilor țintă, retinolul și derivații săi se fixează de transportori numiți CRBP-cellular retinol binding protein și CRABP-cellular retinoid acid-binding protein. Acești transportori asigură trecerea retinolului și acidului retinoic în nucleu unde acționează receptori specifici, RAR (retinoic acid receptor) și RXR (retinoic X receptor). Aceștia permit fixarea acidului retinoic de fragmente specifice din structura ADN-ului, RARE (retinoic acid responsive elements). Este astfel influențată transcripția ADN-ului și formarea unor proteine cu efecte biologice.

Vitamina A:

- Este necesară pentru formarea pigmenților fotosensibili în retină și prevenirea nictalopiei (hemeralopiei)

Vitamina A ameliorează vederea crepusculară, carența manifestându-se prin tulburări de adaptare la întuneric (hemeralopie). Ea este necesară pentru formarea pigmenților fotosensibili în retină, fiind componentul esențial al rodopsinei. 11-cis retinolul ajuns la nivelul corneei este transformat în 11-cis retinal. Pigmentul fotosensibil din celulele cu bastonașe, rodopsina, care asigură vederea nocturnă rezultă prin combinarea la întuneric a 11-cis-retinalului cu opsina. Sub acțiunea luminii rodopsina se transformă în metarodopsină II (rodopsină activată), iar 11-cis-retinalul este izomerizat în all-trans retinal. Această fotoreacție inițiază un potențial receptor. Rodopsina activată interacționează cu proteina Gt sau transducina. Transducina stimulează o fosfodiesterază care scade cantitatea de GMPc. Scăderea GMPc inhibă intrarea sodiului prin canalele sodice la nivelul celulelor cu bastonașe, ceea ce antrenează o reacție de hiperpolarizare. Potențialul receptor conduce la generarea unui potențial de acțiune ce ajunge la creier prin intermediul nervului optic. All-trans retinalul poate fi izomerizat direct la 11-cis retinal sau poate fi redus la all-trans retinol, care apoi este convertit la 11-cis retinol și ciclul se repetă. Pigmentul fotosensibil din celulele cu conuri se formează când o proteină asemănătoare opsinei se combină cu retinalul. Acest pigment asigură vederea diurnă și colorată.

- Este necesară pentru creșterea și diferențierea celulelor epiteliale, contribuind la reglarea troficității mucoaselor și tegumentelor

Aceste efecte sunt asigurate de acidul all-trans retinoic și acidul 9-cis retinoic, care în țesutul epitelial cresc sinteza fibronectinei și reduc sinteza metaloproteinazelor (colagenaze), unor citokine, enzime și unor glicoproteine de pe suprafața membranei celulare.

- Are proprietăți anticanceroase, favorizând transformarea celulelor maligne în celule normale și inhibând creșterea tumorilor.

Vitamina A încetinește sau chiar oprește evoluția celulelor premaligne în celule maligne invazive, induce diferențierea în celulele maligne pentru a forma celule normale și poate interfera cu mecanismele de apărare imună ale gazdei.

- Este implicată în procesele imune și în apărarea antimicrobiană, stimulând formarea de anticorpi
- Este necesară pentru creșterea oaselor și țesuturilor moi
- Este necesară pentru reproducere și dezvoltarea embrionară
- Intervine în metabolismul steroizilor și sinteza colesterolului
- Influențează funcția tiroidei și glandelor sexuale.

- Este cofactor în sinteza mucopolizaharidelor, în activarea sulfatului, în dehidrogenarea hidroxisteroizilor și în funcția enzimelor microzomale

1.1.4. Farmacoterapie

Carența vitaminei A poate fi datorată:
- unor diete dezechilibrate (aport insuficient);
- malabsorbției (absorbție redusă);
- afecțiunilor biliare și hepatice (tulburări de absorbție și depozitare în ficat);
- bolilor renale (eliminare crescută);
- hipertiroidiei (conversia carotenoidelor deficitară);
- diabetului (conversia carotenoidelor deficitară);
- deficitului proteic (diminuă cantitatea de proteine transportoare).

Manifestările clinice ale carenței sunt: tulburări de vedere nocturnă (hemeralopie), uscăciunea pielii și mucoaselor, hiperkeratoză, întârzierea creșterii și dezvoltării cu tulburări de osificare, scăderea rezistenței la infecții, etc.

Vitamina A se indică în prevenirea și tratarea stări de hipovitaminoză. Se mai indică într-o serie de afecțiuni muco-cutanate cum ar fi: dermatoze, xeroftalmie, conjunctivite, infecții și inflamații ale căilor respiratorii superioare, tulburări digestive cronice. Poate fi folosită la cei cu hipertiroidie și la copii care prezintă întârzieri de creștere.

Analogii de sinteză ai vitaminei A naturală au acțiune asupra proliferării și diferențierii țesuturilor, în special a epiteliilor. Astfel:

- Tretinoinul sau acidul all-trans retinoic este folosit pentru tratamentul local al acneei. Poate fi folosit pe cale orală în doze mari pentru tratamentul leucemiei acute promielocitare în asociere cu chimioterapie.
- Isotretinoinul sau acidul 13-cis retinoic este izomerul tretinoinului și se utilizează în tratamentul acneei grave nodulochistice, acneei rozacee gravă și în tulburări de keratinizare rezistente la etretinat. Se administrează oral sau cutanat.
- Etretinatul, retinoid asemănător acitretinei se utilizează în tulburări congenitale de keratinizare, psoriazis, ihtioză și alte afecțiuni dermatologice, având avantajul unei durate lungi de acțiune.
- Acitretinul este forma activă a etretinatului, având aceleași indicații cu acesta, însă o durată de acțiune mai scurtă.

Acești compuși pot produce o serie de reacții adverse caracteristice, cel mai important de semnalat fiind riscul crescut de teratogenitate.

1.1.5. Farmacotoxicologie

Reacțiile adverse la vitamina A sunt doză dependente și apar la doze mari.
Manifestările clinice ale hipervitaminozei A sunt:
- SNC – oboseală, iritabilitate, cefalee;
- Aparat digestiv – anorexie, greață, vomă;
- La nivelul pielii și mucoaselor - piele uscată, pierderea părului, uscăciunea gurii, nasului;
- La nivelul oaselor – îngroșarea oaselor lungi și încetinirea creșterii;
- Sânge – anemie aplastică, leucopenie;

- Hepatic – stare icterică, hepatomegalie, creşterea enzimelor hepatice;
- La nivel ocular – tulburări de vedere;
- Efecte teratogene – excesul de vitamină în timpul sarcinii poate produce malformaţii la făt.

1.1.6. Farmacografie

Necesarul zilnic recomandat de vitamina A este:
- Copil până la un an: 0,375 mg;
- Copil 1-10 ani: 0,4 - 0,7 mg;
- Bărbaţi: 1 mg;
- Femei: 0,8 mg;
- Femei însărcinate: 1,3 mg;
- Femei care alăptează: 1,2 – 1,3 mg;

În terapie sunt folosiţi: retinolul sub formă de acetat sau palmitat pe cale orală sau parenterală. Pentru adulţi se folosesc 25.000-50.000 u.i./zi sau 300.000 u.i../săptămână, iar pentru copii 2000-20.000 u.i./zi. Vitamina A mai poate fi aplicată local pe piele şi mucoase sub formă de soluţii şi unguente.

Uleiul de peşte sau untura de peşte (oleum jecoris) care conţine vitamina A se foloseşte în administrare orală.

1.2. VITAMINA D

Vitamina D (calciferolii), numită şi vitamina antirahitică, este o vitamină liposolubilă. În grupul vitaminei D sunt incluse 6 vitamine, de la D_2 la D_7. Cei mai importanţi compuşi din grupul calciferolilor sunt:
- ergocalciferol (D_2),
- colecalciferol (D_3),
- calcifediol – metabolit activ,
- calcitriol – metabolit activ,
- alfacalcidol,
- un analog sintetic al vitaminei D, dihidrotahisterol.

1.2.1. Surse de vitamina D

Colecalciferolul (vitamina D_3) are origine endogenă şi exogenă. El este sintetizat la nivelul pielii plecând de la 7-dehidro-colesterol (provitamina D_3) care este convertit în vitamină D_3 sub influenţa razelor U.V.

Ergosterolul, provitamina D_2, preluat din alimente este transformat în ergocalciferol şi apoi în colecalciferol.

Vitamina D se găseşte în: ficat, peşte gras, unt, lapte, brânză, gălbenuş de ou.

1.2.2. Farmacocinetică

Absorbţie. Vitamina D administrată oral se absoarbe rapid din intestinul subţire, necesitând prezenţa bilei. Faţă de vitamina D_2, vitamina D_3 se absoarbe complet şi mai rapid. Absorbţia scade în: afecţiuni biliare şi hepatice şi sindrom de malabsorbţie. Vitamina se absoarbe bine şi după administrare intramusculară.

Distribuţie. După absorbţie ea este transportată la ficat inclusă în chilomicroni. În sânge circulă legată de o proteină specifică – vitamin D-binding protein. Ea poate fi stocată în ţesutul adipos şi ficat timp îndelungat.

Metabolizarea are loc la nivelul ficatului şi rinichilor, unde se formează o serie de metaboliţi activi.

În ficat colecalciferolul este transformat în 25-OH colecalciferolul sau calcifediol şi 25-OH ergocalciferolul, ambii cu activitate biologică. Derivaţii 25 hidroxilaţi pot participa la circuitul enterohepatic. 25-OH colecalciferolul este metabolizat la nivelul mitocondriilor tubului contort proximal în 1,25-$(OH)_2$ colecalciferolul sau calcitriol, formă activă cu potenţă crescută a vitaminei D. Hidroxilarea la nivel renal mai poate avea loc în poziţia 24 şi 26.

Eliminarea. Vitamina D se elimină în fecale prin intermediul bilei şi o mică cantitate este excretată în urină.

1.2.3. Farmacodinamie. Rolurile vitaminei D

Vitamina D este implicată în homeostazia calciului şi fosfaţilor prin influenţarea:
- absorbţiei;
- mobilizării din oase;
- eliminării renale a acestora.

Vitamina D şi în principal metabolitul ei cel mai activ 1,25-OH colecalciferolul se fixează de receptorul său nuclear şi induce sinteza unor proteine transportoare specifice dintre care calcium-binding protein (CaBP). Nu este exclus nici un efect direct al calcitriolului pe sistemele de transport membranar.

Nivelul seric scăzut de calciu şi fosfat duce la eliberarea hormonului paratiroidian din glandele paratiroide, hormon ce creşte activitatea enzimatică la nivel renal şi favorizează conversia vitaminei D în formele sale active, respectiv în calcitriol.

- *La nivel intestinal*

Vitamina D (calcitriolul) stimulează absorbţia calciului şi fosfatului, favorizând sinteza unor proteine numite calbindine care cresc pasajul calciului prin citosolul celulei digestive. De asemenea calcitriolul induce sinteza de fosfataze alcaline la nivelul celulelor intestinale ce permit hidroliza polifosfaţilor neabsorbabili în fosfaţi absorbabili.

- *La nivel renal*

Vitamina D activă (calcifediolul) creşte retenţia din urină a calciului şi fosfatului prin creşterea reabsorbţiei acestora la nivelul tubilor renali proximali. Acestea sunt realizate prin favorizarea sintezei unor proteine specifice transportoare şi favorizarea acţiunii hormonilor paratiroidieni la nivel renal.

- *La nivel osos*

Calcifediolul şi calcitriolul participă la mineralizarea normală a oaselor. Când valorile calcemiei scad, la nivel osos are loc o stimulare a resorbţiei osoase. Mecanismele prin care calcitriolul antrenează liza matricei osoase şi eliberarea calciului şi fosfaţilor sunt puţin cunoscute. El acţionează asupra osteoblastelor, eliberând un factor stimulant al osteoclastelor. Pe de altă parte, favorizează recrutarea şi diferenţierea celulelor precursor în osteoclaste. Când există un deficit de calciu în oase, sub acţiunea vitaminei D creşte calcemia şi are loc depunerea calciului în oase, stimulându-se sinteza de osteocalcină în osteoblaste, o proteină transportoare de calciu.

- *La nivelul paratiroidelor*

La nivelul paratiroidelor, calcitriolul inhibă sinteza parathormonului într-un mod indirect, creşte calcemia şi inhibă expresia unei gene responsabilă de sinteza sa.

Prin toate aceste mecanisme calciul şi fosforul sunt menţinuţi la concentraţiile plasmatice necesare pentru o activitate neuro-musculară normală, pentru o mineralizare osoasă optimă, pentru eliberarea unor hormoni şi neurotransmiţători, pentru coagulare, pentru un bun transport prin membrane şi alte funcţii calciu dependente.

Calcitrilol intervine în diferenţierea şi maturarea mononuclearelor, keratinocitelor şi producerea de limfokine, el putând de asemenea inhiba anumite proliferări celulare.

Dihidrotahisterolul mobilizează calciul din oase şi creşte calcemia, având acţiune rapidă şi de scurtă durată faţă de calciferol.

1.2.4. Farmacoterapie

Hipovitaminoza D poate să apară:
- Prin lipsa sau insuficienţa expunerii la soare;
- Prin aport insuficient prin alimente;
- La persoanele cu malabsorbţie;
- La cei cu afecţiuni hepatice şi biliare ce pot afecta absorbţia vitaminei;
- La persoanele cu acidoză hipocloremică şi insuficienţă renală cronică, datorită inhibării calcitriolului;
- La femei însărcinate şi în perioada de alăptare;
- La prematuri şi în perioadele de creştere;
- La cei cu toleranţă (rezistenţă) la vitamina D, datorată probabil unei deficienţe genetice;
- La persoanele ce folosesc timp îndelungat medicaţia anticonvulsivantă (fenobarbital, fenitoină), care prin efectul inductor enzimatic afectează metabolismul vitaminei;
- La cei care folosesc doze mari de glucocorticoizi.

Hipovitaminoza D îmbracă forma de rahitism la copil şi osteomalacie la adult. Ea poate determina hipocalcemie şi hipofosfatemie.

Vitamina D este folosită în prevenirea şi tratamentul stărilor carenţiale (hipovitaminozei) D. Ea se indică în rahitism, osteomalacie, osteoporoză, hipocalcemie, hipoparatiroidie, tuberculoză cutanată.

Se folosesc ergocalciferolul, colecalciferolul, dihidrotahisterolul (la renali şi cei cu hipoparatiroidism), α-calcidolul, calcifediolul, calcitriolul (la renali, în osteodistrofie renală). Calcipotriolul un analog al calcitriolului se foloseşte local în forme uşoare şi medii de psoriasis.

1.2.5. Farmacotoxicologie

Administrarea în cantităţi mari a vitaminei D poate duce la fenomene de hipervitaminoză, cu hipercalcemie şi hipercalciurie, însoţite de calcefieri ale ţesuturilor moi de la nivelul inimii, rinichilor, vaselor de sânge, plămânilor, ochilor.

Manifestările ce apar sunt :
- Digestive: greaţă, vomă, anorexie, diaree şi constipaţie;
- Renale: poliurie, proteinurie, calculi renali;
- Cardio-vasculare: hipertensiune arterială, calcifierea arterelor, aritmii;
- Oase, muşchi: dureri musculare, întârzieri de creştere la copil, osteoporoză;
- Nervoase: astenie, cefalee;
- La făt: stenoză aortică, cu suprimarea activităţii paratiroidiene.

Tratamentul acestei hipervitaminoze constă în oprirea vitaminei D, diminuarea calciului, aport de lichide, eventual glucocorticoizi.

1.2.6. Farmacografie

Necesarul zilnic recomandat de vitamina D este:
- Copil până la un an: 0,0075 – 0,010 mg,
- Copil 1-10 ani: 0,010 mg,
- Bărbaţi: 0,005 – 0,010 mg,
- Femei: 0,005 – 0,010 mg,
- Femei însărcinate: 0,010 mg,
- Femei care alăptează: 0,010 mg.

Ergocalciferolul se administrează
- profilactic la gravide şi femei ce alăptează: 1000-1500 u.i./zi;
- curativ la gravide şi femei ce alăptează 600000 u.i./zi la 4-6 săptămâni;
- pentru profilaxia rahitismului la sugar 400-1000 u.i./zi;
- pentru tratamentul rahitismului 400 000-600 000 u.i. oral, injectabil într-o priză sau 5 000-15 000 u.i./zi în 2-3 prize, timp de 3-6 săptămâni asociat cu calciu.

Colecalciferolul se administrează
- profilactic în rahitism 200 000-400 000 u.i. la 6 luni;
- curativ în rahitism 200 000 u.i. pe săptămână, 2 săptămâni.;
- curativ în osteomalacie 200 000 u.i. la 2 săptămâni, pentru 3 luni.

Dihidrotahisterolul se administrează oral 0,5-1 mg/zi, alfacalcidolul între 0,00025 – 0,001 mg / zi (0,25-1 μg/zi) la adult şi 0,00005 – 0,0001 mg / kg / zi (50-100 ng/kg/zi la copil, iar calcitriolul 0,00025 – 0,001 mg/zi (0,25-1 μg/zi).

1.3. VITAMINA E

Sub numele de vitamina E este desemnată familia tocoferolilor, cel mai activ fiind α-tocoferolul. Este o vitamină liposolubilă, numită şi vitamina antisterilitate, stabilă la lumină şi căldură în absenţa oxigenului, dar care se oxidează în prezenţa oxigenului.

1.3.1. Surse de vitamina E

Vitamina E o găsim în următoarele produse:
- Uleiuri de origine vegetală (ulei de soia);
- Legume cu frunze verzi ;
- Cereale integrale;
- Ficat, carne;
- Unt, lapte;
- Ouă;
- Grăsimi animale.

1.3.2. Farmacocinetică

Absorbţia. Vitamina E se absoarbe la nivel intestinal incomplet (între 20-40%), având nevoie pentru absorbţie de prezenţa sărurilor biliare. Ea intră în circulaţie încorporată în chilomicroni şi ajunge la ficat.

Distribuţia. Transportul în sânge se face cu ajutorul lipoproteinelor. Se distribuie larg în organism, ţesuturile cu concentraţie ridicată de vitamina E fiind ţesutul adipos, ficatul, anumite glande endocrine şi trombocitele.

Metabolizarea. Vitamina E este puţin sau deloc metabolizată în organism, suferind procese de oxidare şi conjugare.

Eliminarea. Se elimină prin intermediul bilei în fecale, o mică parte eliminându-se şi urinar ca şi glucuronoconjugaţi.

1.3.3. Farmacodinamie. Rolurile vitaminei E

Vitamina E îndeplineşte mai multe roluri în organism:

- are efect antioxidant in vitro şi in vivo.

Prin acesta protejează de oxidare acizii graşi nesaturaţi, vitamina A, carotenoidele, grupele tiolice ale unor enzime. Ea se opune peroxidării acizilor graşi, fiind transformată într-un radical liber relativ stabil, retransformat în tocoferol de vitamina C sau glutation. Sunt protejaţi astfel de oxidare unii constituenţi celulari importanţi, printre care şi fosfolipidele membranare.

- Este implicată în metabolismul acizilor nucleici;
- Intervine în metabolismul seleniului;
- Intervine în activitatea glandelor sexuale;
- Are rol în integritatea morfo-funcţională a muşchilor;
- Are activitate antiagregantă plachetară;
- Intervine în funcţia imună unde creşte imunitatea mediată celular la vârstnici.

1.3.4. Farmacoterapie

Ţinând cont de importanţa dată în ultima vreme stresului oxidativ în diferite afecţiuni, vitamina E care este un antioxidant a fost testată într-o serie de afecţiuni cu rezultate mai mult sau mai puţin semnificative:

- Prevenirea aterosclerozei şi de aici prevenirea accidentelor vasculare cerebrale de origine ateromatoasă, scăderea riscului de afecţiuni coronariene;
- Prevenirea cancerelor (în principal cancer de prostată la fumători).

Carenţa de vitamină E care se poate instala în cadrul sindromului de malabsorbţie lipidică nu prezintă simptome specifice, putând apare: tulburări neurologice, tulburări musculare, fragilitate eritrocitară şi anemie hemolitică la prematuri, scăderea activităţii suprarenalelor şi hipofizei, creşterea riscului aterosclerotic.

În acest context vitamina E este indicată pentru prevenirea şi tratarea stărilor carenţiale la:

- Cei cu malabsorbţie intestinală;
- Femeile însărcinate şi care alăptează;
- La prematurii hrăniţi artificial, la cei cu fibroplazie retroleticulară cărora li s-au administrat cantităţi mari de oxigen;
- La vârstnici cu tulburări de circulaţie periferică, etc.

Pe lângă toate acestea ea mai poate fi indicată în:

- Avort habitual,
- Sterilitate,
- Distrofii musculare,
- Hepatită cronică,
- Dermatoze,
- Unele afecţiuni neurologice.

1.3.5. Farmacotoxicologie

Dozele mari şi tratamentele îndelungate pot produce tulburări genitale cum ar fi: oligospermie, azospermie, involuţia ovarelor, tulburări ale menstruaţiei. Pot apare hemoragii, dureri de cap, oboseală, greaţă, tulburări de vedere.

1.3.6. Farmacografie

Necesarul zilnic recomandat pentru vitamina E este:

- Copii până la un an: 3-4 mg;
- Copii între 1-10 ani: 6-7 mg;
- Bărbaţi: 10 mg;
- Femei: 8 mg;
- Femei gravide: 10 mg;
- Femei care alăptează: 11-12 mg.

Doza terapeutică în administrare orală la adulţi este de 50-200 mg/zi. Administrarea se poate face şi parenteral, intramuscular, 1-2 mg/kg pe zi.

1.4. VITAMINA K

Vitamina K numită şi vitamina antihemoragică sau vitamina coagulării, face parte din grupul vitaminelor liposolubile. În grupul vitaminei K intră mai mulţi compuşi care au în comun nucleul 1,4-naftochinonic. Astfel au fost descrise:

- vitamina K_1 sau fitomenadiona, filochinona,
- vitamina K_2 sau menachinona, farnochinona,
- vitamina K_3 sau menadiona.

Aceste trei vitamine sunt liposolubile, primele două naturale, ultima de sinteză. Se folosesc şi formele hidrosolubile ale vitaminei K_1 şi K_3, phytomenadioni natrii diphosphas, respectiv menadionii natrii bisulfis. De la menadionă s-au obţinut alte vitamine K sintetice, hidrosolubile K_4-K_7, K_4 menadiolul, K_5-K_7 compuşi cu grupări aminice.

1.4.1. Surse de vitamină K

Vitamina K_1 este prezentă în produsele vegetale cum ar fi: frunzele verzi (spanac), tomatele, stigmatele de porumb, uleiurile vegetale.

Vitamina K_2 o găsim în produse animale cum ar fi carnea şi peştele, dar este sintetizată şi de flora intestinală la om.

1.4.2. Farmacocinetică

Absorbţie. Vitamina K naturală, liposolubilă, se absoarbe bine intestinal, având nevoie de prezenţa sărurilor biliare.

Distribuţie. În ficat o parte este depozitată (ficatul fiind cel mai bogat în vitamină), o parte este oxidată la produşi inactivi, iar o parte este secretată asociată VLDL-ului şi distribuită în ţesuturi de LDL.

Metabolizare. Metabolizarea se face rapid, rezultând glucuronoconjugaţi polari, uşor de eliminat.

Eliminarea. Eliminarea vitaminei K şi metaboliţilor săi se face în principal prin fecale, o proporţie mică excretându-se şi în urină.

1.4.3. Farmacodinamie. Rolurile vitaminei K

Vitamina K este implicată în coagularea sângelui, intervenind în formarea unor factori ai coagulării - factorii II, VII, IX, X, cât şi a unor factori anticoagulanţi – proteina C şi S. Aceştia sunt proteine specifice sintetizate în ficat plecând de la precursori inactivi printr-un proces la care participă vitamina K.

Precursorii inactivi sunt carboxilaţi în prezenţa unor carboxilaze a căror cofactor este vitamina K, rezultând gama-carboxiglutamaţi activi. Vitamina K redusă este oxidată în timpul reacţiei şi ea revine la forma redusă sub acţiunea unei vitaminaK-epoxireductază şi vitamină K reductază.

Produşii rezultaţi din carboxilarea dependentă de vitamina K intervin şi în procesul mineralizării osoase cum este cazul osteocalcinei produsă de osteoblaste.

Pentru a-şi exercita efectul, vitamina K are nevoie de celule hepatice sănătoase, funcţionale care să sintetizeze precursorii factorilor coagulanţi.

1.4.4. Farmacoterapie

Deşi organismul uman sintetizează vitamină K, carenţe ale acestei vitamine pot fi întâlnite în anumite situaţii:

- La nou născut, datorită florei intestinale insuficient dezvoltată, aportului redus de vitamină prin laptele matern şi trecerii reduse a vitaminei prin placentă;
- După administrarea orală timp îndelungat a unor antibiotice şi chimioterapice cu spectru larg care pot distruge flora saprofită (sulfamide, tetracicline);
- La cei care primesc timp îndelungat alimentaţie parenterală;
- Cantitate redusă de bilă în intestin (icter mecanic, fistulă biliară);
- Sindrom de malabsorbţie;
- Afecţiuni hepatice în care nu se pot forma prefactorii coagulării (hepatită, ciroză, insuficienţă hepatică severă);

Carenţa se manifestă prin sângerări de tip: echimoze, epistaxis, hemoragie digestivă, hematurie, sângerări post-operatorii, rar hemoptizie şi hemoragii cerebrale. Reducerea nivelelor plasmatice ale vitaminei K determină o scădere a densităţii osoase şi un risc crescut de fracturi.

Astfel, tratamentul cu vitamină K se indică în:

- Carenţa vitaminei din cauzele prezentate mai sus;
- Supradozarea anticoagulantelor orale, care sunt antivitamine K;
- Diateze hemoragice;
- Hipoprotrombinemii ce pot apare în tratamentele cu salicilaţi;
- Supradozarea vitaminei A, care poate inhiba formarea vitaminei K de flora intestinală.

Vitamina K nu este eficace în hemofilie (deficit de factor VIII, IX), purpură (tulburări de hemostază, leziuni vasculare, deficienţe ale trombocitelor), scorbut (carenţă de vitamină C), anemie aplastică (afectarea măduvei hematoformatoare).

1.4.5. Farmacotoxicologie

Suplimentele cu vitamina K_1 şi K_2 sunt bine tolerate. Doze de 90 mg/zi 24 de săptămâni pot produce reacţii alergice şi disconfort gastric.

Administrarea i.v. a vitaminei K_1 poate determina alterarea senzaţiei gustului, înroşirea feţei, transpiraţie, bronhospasm, hipotensiune, tahicardie. De aceea administrarea i.v. trebuie să se facă lent.

Administrarea menadionei se evită la nou-născuţi prematuri şi sugari fiindcă poate da anemie hemolitică, hiperbilirubinemie, favorizând icterul nuclear.

1.4.6. Farmacografie

Necesarul zilnic recomandat de vitamină K este:

- Copii până la un an: 0,005 – 0,01 mg;
- Copii între 1-10 ani: 0,015 – 0,03 mg;
- Bărbaţi: 0,045 – 0,08 mg;

- Femei: 0,045 – 0,065 mg;
- Femei gravide: 0,065 mg;
- Femei care alăptează: 0,065 mg.

Fitomenadiona se administrează oral şi parenteral. La adulţi: 5-10 mg/zi i.v. în hemoragii obişnuite. În caz de supradozare a anticoagulantelor orale se administrează 20-100 mg/zi. Se fac determinări ale timpului de protrombină. Pentru nou-născuţi se administrează 1 mg/kg i.m. într-o administrare şi se repetă la 2-3 zile. Pentru copii mai mari 1-15 ani se administrează 5-10 mg/zi i.m. 3 zile sau 10 mg pe săptămână.

Menadiona se administrează oral şi i.m., evitându-se la nou-născuţi prematuri şi sugari.

2. VITAMINE HIDROSOLUBILE

2.1. VITAMINA B_1, TIAMINA, ANEURINA

Vitamina B_1 este o vitamină hidrosolubilă, termolabilă, distrusă la 100° C. Au fost obţinuţi şi derivaţi tiaminici de sinteză printre care se numără: benfotiamina, bisbetiamina, fursultiamina, cetotiamina, cicotiamina, acetiamina, prosultiamina, octotiamina. Acestea au toate proprietăţile vitaminice şi farmacodinamice ale tiaminei.

2.1.1. Surse de vitamina B_1

Este sintetizată de plante, microorganisme, alge şi unele ciuperci. Omul nu poate sintetiza această vitamină, pe care o preia din alimentele consumate cum ar fi:

- Drojdia de bere;
- Cereale nedecorticate;
- Pâine integrală;
- Legume;
- Nuci;
- Carne de porc;
- Organe animale: ficat, rinichi.

2.1.2. Farmacocinetică

Absorbţie. Vitamina B_1 se absoarbe rapid din tubul digestiv după administrare orală. Absorbţia se face printr-un mecanism activ, însă la folosirea de doze mari pot intervenii şi mecanisme pasive. Absorbţia parenterală este rapidă şi completă.

Distribuţia se face larg în organism, fără a se acumula în anumite organe, excesul de vitamină eliminându-se renal.

Metabolizarea se realizează la nivel hepatic.

Eliminarea este renală, în principal sub formă de metaboliţi, dar şi netransformată. Creşterea dozei de vitamină B_1 administrată atrage creşterea concentraţiei de formă netransformată eliminată în urină.

2.1.3. Farmacodinamie. Rolurile vitaminei B_1

- Tiamina se combină cu ATP şi formează în organism tiamin-pirofosfatul, forma activă a tiaminei, numită şi tiamin-difosfatul sau cocarboxilaza. Tiamin-pirofosfatul nu se poate folosi ca atare, deoarece nu penetrează membrana celulară, lucru esenţial pentru activitatea sa.

- Tiamin-pirofosfatul (TPP) are rol de coenzimă, intervenind în metabolismul carbohidraţilor. El participă:
  - la decarboxilarea acizilor α-cetonici, cum ar fi acidul piruvic care este transformat în acetilcoenzima A;
  - la reacţii de transcetolizare a glucidelor în calea pentozofosfatică.
- Vitaminei B_1 este implicată în:
  - Transformarea glucidelor în lipide;
  - Favorizarea depunerii glicogenului în ficat;
  - Transformarea acidului piruvic în aminoacizi;
  - Sinteza acetilcolinei.

De asemenea, vitamina B_1 este implicată în transmisia sinaptică, modulând activitatea unor canale membranare.

2.1.4. Farmacoterapie

Vitamina B_1 se indică pentru prevenirea şi tratarea carenţelor acestei vitamine. Hipovitaminoza B_1 îmbracă mai multe forme printre care:
- Beri-beri;
- Sindrom Wernicke-Korsakoff;

Deficitul de B_1 în care se impune administrarea preparatelor cu vitamină poate avea diferite cauze:
- Alcoolismul, ciroza şi afecţiunile gastro-intestinale în cadrul cărora apare un proces de malabsorbţie;
- Aportul insuficient la persoanele în vârstă sau cele care sunt hrănite parenteral;
- Necesarul crescut la femeile însărcinate, care alăptează, la copii în creştere, în hipertiroidism, infecţii şi afecţiuni hepatice;
- Aport crescut de glucide;
- Consum de alimente care conţin substanţe aşa numite antitiamine: ceaiul, carnea unor peşti.

Se mai poate administra în: nevrite, nevralgii, în reumatism, boli cardiace, diabet zaharat.

2.1.5. Farmacotoxicologie

Administrarea vitaminei B_1 prezintă risc scăzut de reacţii adverse şi supradozare, excesul eliminându-se renal.

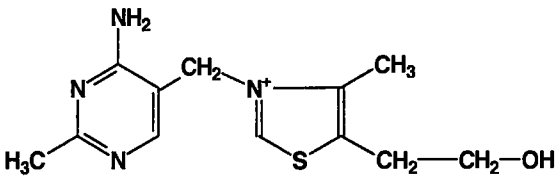
Pot apare reacţii nespecifice care nu sunt doză dependente cum ar fi:
- Greaţă;
- Anxietate;
- Transpiraţie;
- Senzaţii de căldură;
- Reacţii alergice la administrare parenterală, plecând de la urticarie, până la insuficienţă cardiacă şi moarte.

2.1.6. Farmacografie

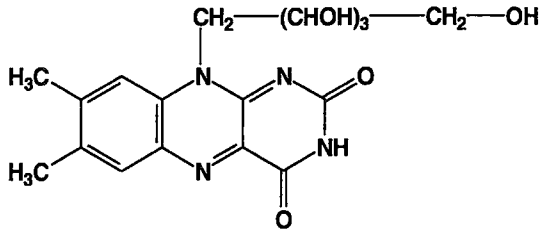
Necesarul zilnic recomandat de vitamină B_1 este:
- Copii până la un an: 0,3-0,4 mg;
- Copii între 1-10 ani: 0,7-1 mg;
- Bărbaţi: 1,2-1,5 mg;
- Femei: 1,0-1,1 mg;
- Femei gravide: 1,5 mg;
- Femei care alăptează: 1,6 mg..

Vitamina B_1 se administrează oral sub formă de clorhidrat: la adulţi 30-100 mg/zi şi la copii 5-20 mg. Ea poate fi administrată şi parenteral s.c., i.m., i.v. 1-2 fiole pe zi.

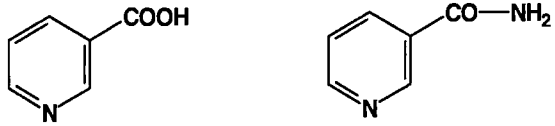
VITAMINE HIDROSOLUBILE



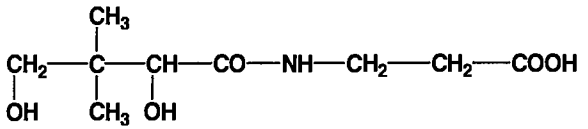
vitamina B_1



vitamina B_2

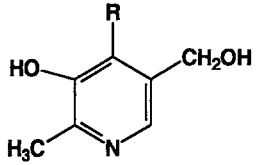


Acid nicotinic Nicotinamida



Acid pantotenic

R:



CH_2—OH	piridoxol (piridoxina)
—CHO	piridoxal
—CH_2—NH_2	piridoxamina

Fig. XIII.2. Structurile chimice ale vitaminelor hidrosolubile

2.2. VITAMINA B_2, RIBOFLAVINA

Vitamina B_2 este o substanţă sensibilă la lumină, dar stabilă la căldură. Are culoare galben-portocalie în formă oxidată şi este un leucoderivat în formă hidrogenată.

2.2.1. Surse de vitamina B_2

Omul are nevoie de un aport exogen de vitamină B_2 deoarece, deşi vitamina este produsă de flora intestinală, ea nu se absoarbe la acel nivel. Vitamina B_2 este sintetizată de plante şi microorganisme. Principalele surse de vitamină sunt:

- lactatele;
- oul ;
- carnea, ficatul;
- peştele;
- cerealele integrale;
- ciupercile;
- legumele verzi;
- drojdia de bere.

2.2.2. Farmacocinetică

Absorbţia după administrare orală este bună şi se realizează în partea superioară a tractului gastro-intestinal, fiind proporţională cu doza administrată. Absorbţia creşte la administrarea vitaminei B_2 împreună cu alimente şi scade în cazul persoanelor cu hepatită, ciroză, obstrucţie biliară. Absorbţia se face bine şi după administrare i.m.

Distribuţie. Această vitamină este larg distribuită în organism sub formele sale active. Cantităţi limitate sunt stocate în ficat, splină, rinichi, inimă. Vitamina B_2 trece placenta şi se regăseşte în laptele matern.

Metabolizare. Este metabolizată în ficat şi celulele mucoasei gastro-intestinale.

Eliminare. Riboflavina şi metaboliţii săi sunt eliminaţi în urină, care se colorează în galben. Riboflavina este eliminată şi în fecale (cea sintetizată de flora intestinală şi neabsorbită).

2.2.3. Farmacodinamie. Rolurile vitaminei B_2

- Prin fosforilare riboflavina se transformă în flavin mononucleotid FMN şi flavin-adenin dinucleotid FAD, formele biologic active.

$$\text{Riboflavina} + \text{ATP} \xrightarrow{\text{Flavokinaza}} \text{FMN} \xrightarrow{\text{Pirofosforilaza}} \text{FAD}$$

- Cele două forme ale vitaminei, FAD şi FMN, sunt utilizate ca şi grupări prostetice de către enzimele de oxido-reducere, acestea din urmă fiind numite enzime flavinice sau flavoproteine. Flavoproteinele sunt reprezentate de: monoaminoxidaze, xantinoxidaze, aldehidoxidaze, glutationreductaze, dehidrogenaze.

- FMN şi FAD ca şi coenzime ale flavoproteinelor asigură intrarea electronilor în lanţul respirator şi anume, FMN primeşte un electron de la NADH şi FAD primeşte un electron de la succinat şi acetilcoenzima A şi îl transferă coenzimei Q (ubiquinona), care îl transferă la rândul ei citocromilor. Vitamina B_2 este importantă pentru:
  - procesul de creştere;
  - asigurarea integrităţii epiteliilor;
  - protecţia celulei hepatice de acţiunea diferitelor toxice;
  - absorbţia lipidelor din tubul digestiv.

2.2.4. Farmacoterapie

Vitamina B_2 este indicată pentru a preveni şi trata deficitul acestei vitamine, care se întâlneşte destul de rar, dar şi pentru cazurile în care apar deficite complexe cu a altor vitamine din grupul B. Deficitul vitaminei se caracterizează prin câteva manifestări clinice cum ar fi:

- La nivelul pielii şi mucoaselor: buze uscate, stomatită, seboreea feţei, dermatite;
- La nivelul ochiului: lăcrimare, fotofobie, inflamarea corneei, scăderea acuităţii vizuale, favorizarea cataractei;
- La nivel SNC: astenie, tremurături, pareze, depresie, amnezie, cefalee;
- La nivel sanguin: anemie normocromă;

Vitamina B_2 se mai indică în:

- tratamentul unor dermatite, eczeme, glosite, stomatite;
- tratamentul unor keratite, irite, conjunctivite;
- tulburări de creştere la copil;
- neurologie;
- insuficienţa hepatică, având efect hepatoprotector;
- tratamentul unor anemii hipoproliferative din unele boli infecţioase.

2.2.5. Farmacotoxicologie

Vitamina B_2 este lipsită de toxicitate, neapărând reacţii adverse nici la administrarea de doze mari.

2.2.6. Farmacografie

Necesarul zilnic recomandat pentru vitamina B_2 este:

- Copil până la un an: 0,4-0,5 mg;
- Copil 1-10 ani: 0,8-1,2 mg;
- Bărbaţi: 1,4-1,8 mg;
- Femei: 1,2-1,3 mg;
- Femei însărcinate: 1,6 mg;
- Femei care alăptează: 1,7-1,8 mg.

În tratamentul diferitelor afecţiuni se administrează oral şi i.m. pentru adulţi 5-10 mg/zi şi pentru copii 0,5-5 mg/zi.

2.3. VITAMINA B_3, VITAMINA PP

Sub denumirea de vitamina PP sau factor pelagro-preventiv sunt cunoscuţi acidul nicotinic (niacin) şi nicotinamida (niacinamida). Ca şi vitamine aceşti doi compuşi au comportare asemănătoare, dar ca agenţi farmacologici sunt diferiţi.

2.3.1. Surse de vitamină PP

Vitamina PP este sintetizată de plante, animale şi om. Ea se găseşte în:
- Carne;
- Ouă;
- Lapte;
- Peşte;
- Legume;
- Cereale integrale;
- Drojdie de bere.

În organism ea este generată plecând de la triptofan.

2.3.2. Farmacocinetică

Absorbţie. Acidul nicotinic şi nicotinamida se absorb repede şi bine din tubul digestiv după administrare orală. Administrate s.c. şi i.m. se absorb la fel de bine.

Metabolizare. Prin metabolizare acidul nicotinic şi nicotinamida formează în principal N-metil nicotinamida.

Eliminare. Metaboliţii se elimină renal. O mică parte din vitamină se elimină netransformată, iar o dată cu creşterea dozei administrate creşte şi cantitatea nemetabolizată eliminată renal.

2.3.3. Farmacodinamie. Rolurile vitaminei PP

- Acidul nicotinic este convertit în organism în nicotinamidă, iar aceasta este încorporată în NAD nicotinamid-adenin dinucleotid şi NADP nicotinamid-adenin dinucleotid fosfat. Aceşti ultimi doi compuşi sunt formele biologic active ale vitaminei PP, participând la transferul de electroni. Ele acţionează ca şi coenzime în procese de oxido-reducere cum ar fi: respiraţia tisulară, metabolismul lipidic şi glucidic. Coenzimele funcţionează ca şi oxidanţi, acceptând electroni şi hidrogen de la diverse substrate, iar formele reduse rezultate sunt reoxidate de flavoproteine.
- Vitamina PP are efecte trofice pe tubul digestiv şi SNC.
- Doze mari de acid nicotinic scad TG, LDL şi VLDL, inhibând fluxul de acizi graşi liberi din ţesutul adipos. Acidul nicotinic are şi proprietăţi vasodilatatoare.

2.3.4. Farmacoterapie

Carenţa vitaminei PP poate fi rezultatul:
- Deficitului alimentar;
- Sindromului de malabsorbţie;
- Alcoolismului cronic;
- Tratamentului cu izoniazidă, o antivitamină PP;
- Neoplasmelor;
- Hipertiroidismului,
- Aminoaciduriei.

Carenţa acestei vitamine se manifestă prin tulburări:
- Cutanate: piele aspră, dermatită;
- Gastro-intestinale: diaree, stomatită, glosită, enterită, greaţă, vomă;
- Nervoase: dureri de cap, insomnii, depresie, tulburări de memorie şi chiar demenţă.

Vitamina PP este indicată pentru a trata sau preveni carenţa de acid nicotinic şi pelagra. Poate fi folosită în tulburări cutanate şi mucoase, în enterocolite, etc. Se preferă administrarea nicotinamidei, fiindcă riscul de reacţii adverse de tip vasodilataţie este mai redus.

Se mai indică ca:
- hipolipemiant în tratamentul diferitelor tipuri de dislipidemii;
- în tulburări de circulaţie periferică şi cerebrală, inclusiv tulburări de circulaţie retiniană şi în sfera ORL.

2.3.5. Farmacotoxicologie

Reacţiile adverse produse de nicotinamidă sunt mai reduse. La administrarea acidului nicotinic pot apare:
- Congestia pielii la nivelul feţei, gâtului, pieptului;
- Senzaţie de căldură;
- Prurit;
- Hipotensiune arterială;
- Tahicardie;
- Greaţă, vomă, diaree, dureri abdominale;
- Hiperglicemie;
- Hiperuricemie;
- Creşterea bilirubinei serice.

2.3.6. Farmacografie

Necesarul zilnic recomandat de vitamină PP este:
- Copil până la un an: 5-6 mg;
- Copil 1-10 ani: 9-13 mg;
- Bărbaţi: 15-20 mg;
- Femei: 13-15 mg;
- Femei însărcinate: 17 mg;
- Femei care alăptează: 20 mg.

Vitamina PP se administrează oral după mese şi parenteral: s.c., i.m., i.v. Dozele orale sunt pentru adulţi 6-100 mg/zi, iar pentru copii 25-100 mg/zi.

2.4. VITAMINA B_5, ACIDUL PANTOTENIC

Această vitamină ca atare sau sub formă de pantotenat de calciu face parte din grupul vitaminelor hidrosolubile, fiind larg răspândită în diverse alimente, de unde şi numele său. Ea nu este sintetizată în organism, fiind introdusă în organism o dată cu alimentele sub formă de coenzimă A.

2.4.1. Farmacocinetică

Vitamina, sub formă de coenzimă A este hidrolizată la nivel intestinal, se absoarbe, iar în ţesuturi se transformă în doi cofactori enzimatici: coenzimă A şi fosfopanteteina (grupul prostetic al ACP, acil-carrier protein). Se elimină renal.

2.4.2. Farmacodinamie. Rolurile acidului pantotenic

Acidul pantotenic îşi exercită rolul prin intermediul coenzimei A şi ACP (acil-carrier protein), participând ca şi cofactor al unor enzime implicate în transferul unor grupări acetil în metabolismul glucidelor, lipidelor, proteinelor, porfirinelor. Astfel el joacă un rol important:

- În ciclul Krebs;
- Pentru sinteza extramitocondrială a acizilor graşi;
- Pentru sinteza hidroxi-metil-glutaril coenzimei A (HMG-CoA), precursorul colesterolului;
- Pentru sinteza acetilcolinei;
- Pentru sinteza hormonilor steroizi;
- Pentru sinteza hemoglobinei.

2.4.3. Farmacoterapie

Carenţa acidului pantotenic este rar întâlnită. Atunci când apare este însoţită de astenie, cefalee, acroparestezii, furnicături, senzaţie de arsuri la nivelul membrelor, greaţă, vomă, dureri epigastrice.

Terapia cu acid pantotenic se indică în:

- Policarenţe B;
- Stomatite, glosite, colite, hepatite cronice;
- Nevrită diabetică;
- Sindromul picioarelor arzânde (burning feet).

Dexpantenolul, alcoolul acestui compus se indică pentru a evita albirea şi căderea părului, pentru regenerarea epiteliilor căilor respiratorii şi pentru cicatrizarea plăgilor.

2.4.4. Farmacotoxicologie

Terapia cu acid pantotenic nu prezintă reacţii nedorite.

2.4.5. Farmacografie

Necesarul zilnic de acid pantotenic este de 4-10 mg. Pantotenatul de calciu se foloseşte în farmacoterapie oral, i.m., i.v. în doze de 0,5 g/zi pentru adulţi şi 0,25-0,5 g/zi pentru copii. Dexpantenolul se administrează local de câteva ori pe zi sub formă de unguent, cremă, soluţie 2-5%.

2.5. VITAMINA B_6, PIRIDOXINA, ADERMINA

În natură, vitamina B_6 se găseşte sub trei forme: piridoxina, piridoxal şi piridoxamină. Cele trei forme au acelaşi profil biologic.

2.5.1. Surse de vitamina B_6

Vitamina B_6 este larg răspândită în organismele vegetale şi animale. În organismele vegetale predomină piridoxina, iar în cele animale piridoxalul şi piridoxamina. Flora intestinală umană sintetizează de asemenea vitamină B_6.

Această vitamină este prezentă în:

- Carne (vită, porc, pui, peşte);
- Ficat;
- Drojdie de bere;

- Cereale integrale;
- Polen;
- Gălbenuş de ou;
- Nuci;
- Soia;
- Legume verzi.

Prelucrarea alimentelor (fierbere, prăjire, conservare, rafinare) duce la pierderi importante de vitamină B_6.

2.5.2. Farmacocinetică

Absorbţie. Vitamina B_6 se absoarbe bine la nivelul intestinului subţire, sub formă nefosforilată, printr-un mecanism pasiv. Formele fosforilate ale vitaminei B_6 sunt hidrolizate de fosfatazele alcaline intestinale. Absorbţia este scăzută la cei cu sindrom de malabsorbţie şi rezecţie gastrică.

Distribuţie. Forma care predomină în plasmă este piridoxal-fosfatul legat de albumină, pe când în hematii se concentrează o cantitate mai mare de vitamină B_6 nefosforilată. Piridoxal-fosfatul se concentrează în ficat. Poate trece placenta şi se poate regăsi în laptele matern.

Eliminarea. Se face în cea mai mare parte pe cale renală şi într-o mai mică măsură prin fecale. Formele de eliminare renală sunt compuşii rezultaţi din conjugarea piridoxinei, acidului 4-piridoxic şi lactonei acestuia cu acidul glucuronic, precum şi alţi compuşi. Metabolitul majoritar eliminat renal este acidul piridoxic.

2.5.3. Farmacodinamie. Rolurile vitaminei B_6

- În citoplasma celulară piridoxalul şi piridoxamina sunt fosforilate sub acţiunea piridoxalkinazei, formând piridoxalfosfatul (PLP) sau codecarboxilaza şi piridoxaminfosfatul (PMP). Cele două au rol de coenzime, participând la procesele metabolice în care sunt implicate proteinele, glucidele, lipidele.
- Rolul principal al vitaminei B_6 este în metabolismul aminoacizilor şi substanţelor proteice, cum ar fi metabolismul triptofanului, aminoacizilor cu sulf şi hidroxiaminoacizilor, ea participând la reacţii de :
  - Transaminare;
  - Decarboxilare;
  - Racemizare.
- Prin aceste reacţii vitamina B_6:

- participă la formarea acidului γ-aminobutiric (GABA), şi de aici un uşor efect sedativ;
- participă la formarea histaminei, serotoninei, dopaminei, acidului 5, 10-metilentetrahidrofolic;
- este implicată în biosinteza hemului, mai precis în etapa limitantă din sinteza porfirinelor hemice; aşa se explică efectul benefic al acestei vitamine în unele forme de anemie;
- este factor de creştere pentru microorganisme şi intervine în dezvoltarea celulelor tumorale;
- intervine în metabolismul lizinei, hidroxilizinei care sunt încorporate în tropoelastină şi tropocolagen, un deficit al acestei vitamine putând conduce la alterarea matricei osoase;
- intervine în metabolismul homocisteinei, diminuând concentraţia plasmatică a acesteia;
- ar putea reduce efectul nuclear al glucocorticoizilor şi s-ar opune agregării plachetare (PLP);
- are o acţiune uşor anticoagulantă (la doze mari).

2.5.4. Indicații terapeutice

Avitaminoza B_6 nu a fost semnalată la om, deoarece cantitatea de vitamină produsă de flora intestinală şi introdusă în organism prin intermediul alimentelor este suficientă.

Carenţe de vitamină B_6 au fost totuşi observate în anumite situaţii în care este necesară instituirea unei terapii cu vitamină:

- Pelagră;
- Insuficienţă renală (este inhibată piridoxalkinaza);
- Alcoolici;
- Femei gravide;
- Boli genetice;
- Ciroză;
- Sindrom de malabsorbţie;
- Administrarea unor medicamente cum ar fi: izoniazida, cicloserina, hidralazinele, penicilamina, contraceptivele orale timp îndelungat.

Manifestările clinice ale deficitului de vitamină B_6 sunt reprezentate de dermatită seboreică, polinevrite, convulsii (mai ales la copii prin scăderea sintezei de GABA), anemie, scăderea eliminării renale a acidului 4-piridoxic.

Iată de ce vitamina B_6 poate fi prescrisă într-o serie de afecţiuni cum ar fi:

- Pelagra (alături de vitamina B_1, B_2 şi PP);
- Anemii hipocrome microcitare;
- Afecţiuni cardio-vasculare: infarct, insuficienţă cardiacă, hipertensiune arterială, ateroscleroză;
- Afecţiuni cutanate şi mucoase: dermatite, eczeme, acnee, glosite, stomatite;
- Afecţiuni neurologice şi psihice: depresii, insomnii, epilepsie, encefalită, astenie, paraplegie spastică, nevrite, polinevrite;
- Hiperhomocisteinemie;
- Hiperoxalurie;
- Infecţii, refacerea florei intestinale după antibiotice cu spectru larg;
- Sarcină, vărsături din sarcină;
- Astm bronşic;
- Hepatită epidemică ;
- Diabet zaharat;
- Sindrom premenstrual.

2.5.5. Farmacotoxicologie

Toxicitatea celor trei forme ale vitaminei B_6 este redusă. Astfel pot apare funcţie de doză la o administrare îndelungată

- crampe musculare;
- neuropatie periferică senzorială severă, pierderea simţului poziţiei şi vibraţiilor, modificarea perceperii durerii, temperaturii, simţului tactil, pierderea reflexelor membrelor, parestezii.

La administrare intravenoasă pot apare efecte sedative. Pot apare de asemenea fenomene de dependenţă la administrarea îndelungată a vitaminei B_6.

2.5.6. Interacţiuni medicamentoase

Doze mari de vitamină B_6 inhibă activitatea fosfokinazelor implicate în fosforilarea vitaminei B_1 şi formarea TPP, iar excesul de vitamină B_1 inhibă fosforilarea vitaminei B_6 şi formarea PLP.

Doze mari de vitamină B_6 inhibă absorbţia intestinală a vitaminei B_1, iar vitamina B_1 în exces scade activitatea transaminazelor.

Vitamina B_6 scade efectul: barbituricelor, L-dopa, fenitoinei.

Efectul vitaminei B_6 este scăzut de contraceptive orale, hidralazină, izoniazidă, penicilamină, cicloserină.

2.5.7. Farmacografie

Necesarul zinic recomandat pentru vitamina B_6 este:

- Copil până la un an: 0,3-0,6 mg;
- Copil 1-10 ani: 1,0-1,4 mg;
- Bărbaţi: 1,7-2,0 mg;
- Femei: 1,5-1,6 mg;
- Femei însărcinate: 2,2 mg;
- Femei care alăptează: 2,1 mg.

Piridoxina sub formă de clorhidrat se poate administra oral, intramuscular şi intravenos. Dozele recomandate sunt de 250 – 500 mg pe zi pentru adulţi şi 100 – 250 pe zi pentru copii. În voma din sarcină se administrează 10-30 mg/zi i.v.

2.6. VITAMINA B_8, BIOTINA, VITAMINA H

Biotina este o vitamină hidrosolubilă, din grupul vitaminelor B.

2.6.1. Surse de biotină

Biotina este adusă în organism prin aport alimentar. Alimentele cu conţinut ridicat de biotină sunt: fructele, legumele, cerealele, carnea, ficatul, drojdia de bere. Ea este sintetizată şi de flora intestinală umană.

2.6.2. Farmacocinetică

Biotina se absoarbe digestiv printr-un proces activ, la nivel tisular formând metaboliţi activi. Ea este metabolizată şi se elimină în principal renal.

2.6.3. Farmacodinamie. Rolurile biotinei

- La nivelul ţesuturilor, biotina prin combinare cu ATP formează biotinilAMP care apoi prin combinare cu apocarboxilaza formează holocarboxilaza.
- Această vitamină este coenzima carboxilazelor care catalizează introducerea unui grup carboxil pe diferite substrate în metabolismul glucidic şi lipidic. Holocarboxilaza fixează ionul carboxilat pe care-l cedează apoi diferitelor substrate. Astfel de reacţii au loc în:
  - Transformarea acidului piruvic în oxalacetat sub acţiunea piruvat carboxilazei în ciclul Krebs;
  - Transformarea acetilCoA în malonilCoA în sinteza acizilor graşi;
  - Transformarea propionil CoA în metil-malonil CoA;
  - Transformarea β-metilcrotonil-CoA în β-metilglutaconil- CoA în catabolismul leucinei.

2.6.4. Farmacoterapie

Carența biotinei poate apare în câteva situații cum ar fi:
- Persoanele ce consumă timp îndelungat ouă crude (albuș);
- Bolnavii care sunt hrăniți timp îndelungat parenteral și care prezintă în același timp și afecțiuni intestinale ;
- Sugarii cu seboree;
- Pacienți cu anomalii genetice ale enzimelor pentru care biotina este coenzimă.

Carența în biotină se manifestă prin tulburări dermatologice cum ar fi: dermatită exfoliativă, alopecie, glosită atrofică, tulburări neurologice: hipotonie, ataxie, retard psihomotor, precum și alte tulburări cum ar fi oboseala și anorexia.

Această vitamină poate fi indicată în:
- Carență vitaminică;
- Ca adjuvant în terapia unor afecțiuni muco-cutanate;
- La diabetici non-insulinodependenți care sunt sau nu sunt tratați cu sulfamide hipoglicemiante, pentru a scădea nivelul glicemiei, probabil prin activarea piruvat carboxilazei.

2.6.5. Farmacotoxicologie

La administrarea preparatelor cu biotină nu au fost înregistrate reacții adverse semnificative.

2.6.6. Farmacografie

Necesarul zilnic recomandat de biotină este de 0,1-0,3 mg. În terapie biotina se poate administra oral și parenteral în doze de 5-10 mg/zi.

2.7. VITAMINA B_{12}, COBALAMINELE, COBAMIDE

Vitamina B_{12} face parte din grupul vitaminelor complexului B, vitamine hidrosolubile. În funcție de substituenții fixați de ionii de cobalt din structura sa, avem:
- cianocobalamina (grupare cian);
- hidroxocobalamina (grupare hidroxil);
- metilcobalamina (grupare metil);
- 5-dezoxiadenozilcobalamina (grupare 5-dezoxiadenozil).

În terapie sunt folosite cianocobalamina și hidroxocobalamina, forme stabile și bine tolerate, celelalte două forme fiind active la nivel celular, dar instabile la lumină.

2.7.1. Surse de vitamină B_{12}

Organismul uman este dependent de sursele exogene de vitamină. Vitamina B_{12} este sintetizată de bacteriile anaerobe. Ea se găsește de asemenea în lapte, ouă, pește și în diferite organe, mai ales ficat. Tocmai de aceea, inițial ea a fost obținută prin extracție din ficatul de bovine, astăzi obținându-se în culturile de Streptomyces griseus, ca subprodus la fabricarea streptomicinei.

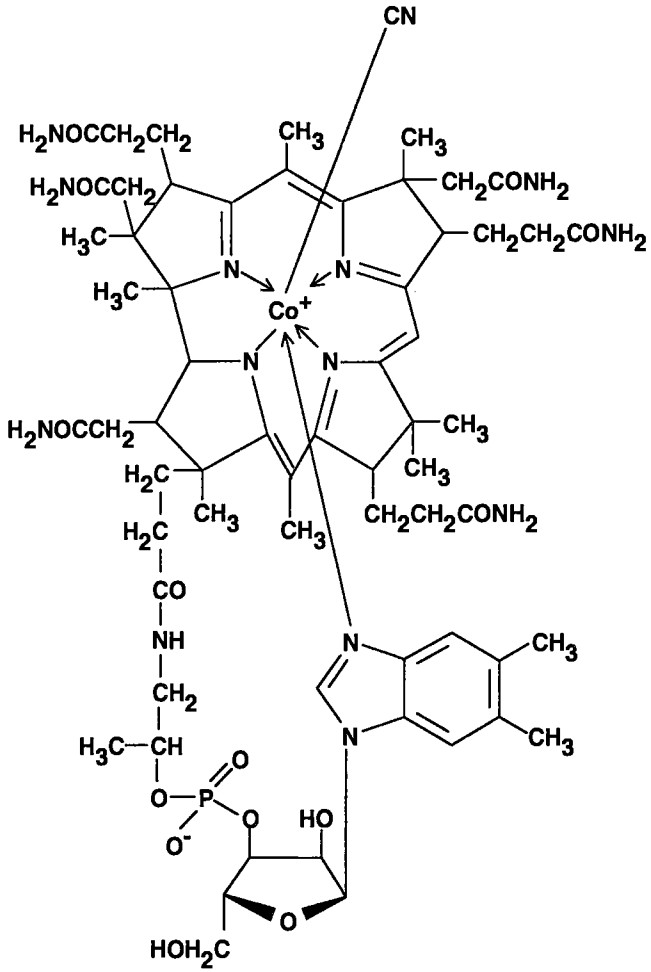
2.7.2. Farmacocinetică

Absorbție. Absorbția orală a vitaminei B_{12} necesită prezența factorului intrinsec al lui Castle, o glicoproteină secretată de celulele parietale gastrice. Factorul intrinsec prezintă două locuri de legare, unul pentru vitamina B_{12}, altul pentru un receptor al mucoasei intestinale, permițând absorbția specifică a vitaminei. Absorbția poate fi diminuată în caz de: aclorhidrie,

secreție scăzută de factor intrinsec, formarea de anticorpi contra celulelor parietale sau factorului intrinsec, afecțiuni pancreatice, paraziți intestinali, leziuni ale mucoasei ileale. Vitamina se absoarbe bine și după administrare i.m. și s.c.

Distribuția. După absorbție, vitamina B_{12} ajunge în circulația portală unde este transportată cu ajutorul unei glicoproteine transcobalamina II. Este stocată în ficat prin legarea de transcobalamina I și este distribuită țesuturilor. Neuronii din creier conțin de asemenea vitamină B_{12}. O mică parte din vitamină este secretată în bilă și poate participa la circuitul entero-hepatic. În țesuturi se transformă în metilcobalamină și 5-dezoxiadenozil-cobalamină.

Eliminarea. Se face prin bilă, urină și diverse secreții.



Vitamina B_{12}

Fig. XIII.2. Structurile chimice ale vitaminelor hidrosolubile *(continuare)*

2.7.3. Farmacodinamie. Rolurile vitaminei B_{12}

- Vitamina B_{12} este cofactorul reacţiilor de transmetilare şi izomerizare. Ea şi acidul folic intervin în transformarea homocisteinei în metionină, vitamina B_{12} acceptând gruparea metil a metiltetrahidrofolatului şi transferând-o homocisteinei care devine metionină. Deficitul de cobalamină afectează deci sinteza de metionină şi implicit biosinteza proteică şi regenerarea tetrahidrofolatului. Se produce astfel un defect secundar de utilizare al acidului folic, blocat sub o formă indisponibilă, ceea ce explică apariţia anemiei megaloblastice.

Iată de ce se poate afirma că vitamina B_{12}
- este implicată în transformarea acidului folic în folinic şi respectiv în sinteza nucleoproteinelor, a ADN-ului, în creşterea şi maturarea celulară;
- influenţează activitatea măduvei hematopoietice, respectiv hematopoieza;
- este un factor lipotrop, protejând ficatul prin participarea la sinteza metioninei.

- Vitamina B_{12} (5-dezoxiadenozilcobalamina) este implicată în transformarea (izomerizarea) metilmalonil-CoA în succinil-CoA, reacţie importantă pentru sinteza acizilor graşi implicaţi în normalitatea membranelor neuronale şi tecilor de mielină de la nivelul SNC.
- Un alt rol important al vitaminei B_{12} este în menţinerea troficităţii mucoasei digestive.

2.7.4. Farmacoterapie

Carenţa de vitamină B_{12} este relativ rară, deoarece alimentaţia pe bază de carne oferă cantitatea suficientă de vitamină. Ea poate totuşi să apară în diferite condiţii:
- Aport insuficient la cei cu regim vegetarian total,
- Absorbţie deficitară;
- Defecte genetice în metabolismul celular al vitaminei B_{12};
- Absenţa congenitală a transcobalaminei II.

Carenţa de vitamină B_{12} produce anemie pernicioasă sau anemie Biermer, care face parte din grupul anemiilor megaloblastice. Manifestările clinice ale carenţei sunt:
- Sindrom anemic cu paloare, astenie;
- Tulburări digestive cu greaţă, vomă, balonări, tulburări de tranzit, uscăciunea gurii;
- Neuropatie senzitivă bilaterală simetrică, cu parestezii şi simptome spastice;
- Afectare muco-cutanată cu limbă netedă, depapilată, etc..

Ţinând cont de aceste aspecte, vitamina B_{12} se indică în:
- Anemie megaloblastică datorată deficitului de vitamină B_{12};
- Neuropatii la alcoolici, diabetici, pacienţi cu scleroză în plăci, nevralgii, sciatică, afecţiuni psihiatrice;
- Ciroză, hepatită;
- Tulburări de creştere;
- Stări de malnutriţie.

2.7.5. Farmacotoxicologie

Vitamina B_{12} este bine tolerată. Poate produce hipokaliemie şi reacţii alergice. Ea nu trebuie administrată la cei cu tumori, fiindcă poate favoriza evoluţia acestora prin creşterea sintezei de ADN.

2.7.6. Farmacografie

Necesarul zilnic recomandat de vitamină B_{12} este:
- Copil până la un an: 0,0004 – 0,0005 mg (0,4-0,5 μg);
- Copil 1-10 ani: 0,0009 – 0,0012 mg (0,9-1,2 μg);

- Bărbaţi: 0,0018 – 0,0024 mg (1,8-2,4 μg);
- Femei: 0,0018 – 0,0024 mg (1,8-2,4 μg);
- Femei însărcinate: 0,0026 mg (2,6 μg);
- Femei care alăptează: 0,0028 mg (2,8 μg.).

Cianocobalamina şi hidroxocobalamina se administrează în general i.m. şi s.c profund. Cianocobalamina poate fi administrată şi oral ca supliment alimentar singură sau în asociere cu vitamine şi minerale. În formele medii de anemie, cianocobalamina se administrează 0,001 mg (1 μg) zilnic timp de 10 zile, iar în formele complicate 0,050 mg (50 μg) 5-10 zile. Aceste doze sunt urmate de doze de întreţinere 0,03 – 0,1 mg (30-100 μg) o dată pe lună. În alte afecţiuni cum ar fi cele neuronale şi hepatice se foloseşte 1 mg la 2-3 zile.

2.8. ACIDUL FOLIC, ACIDUL PTEROILGLUTAMIC

Acidul folic este o vitamină hidrosolubilă din grupul vitaminelor B. În structura sa intră pterina şi acidul para-aminobenzoic, formând acidul pteroic, care apoi se leagă de una sau mai multe grupări de acid glutamic formând acidul folic. Acidul paraaminobenzoic (PAB) este factor de creştere a microorganismelor, deci acidul folic poate antagoniza efectul sulfamidelor antimicrobiene.

Pentru activitate biologică sunt importante formele reduse ale acidului folic: acidul dihidrofolic (DHF) şi acidul tetrahidrofolic (THF).

2.8.1. Surse de acid folic

Acidul folic este sintetizat de plante şi microorganisme, dar nu este sintetizat de om. Sunt bogate în acid folic:
- Vegetalele proaspete, nefierte;
- Drojdia de bere;
- Cereale integrale;
- Carnea;
- Ficatul.

2.8.2. Farmacocinetică

Absorbţia. Absorbţia digestivă se realizează la nivelul duodenului şi jejunului printr-un proces specific, saturabil şi dependent de energie. În enterocite acidul folic este redus şi metilat, rezultând metiltetrahidrofolatul.

Distribuţia. Tetrahidrofolatul este transportat cu ajutorul sângelui, găsindu-se atât în plasmă, cât şi în eritrocite. În lichidul cefalo-rahidian se găseşte de trei ori mai mult folat decât în plasmă. Dintre organe, ficatul este cel mai bogat în folaţi.

Excreţia. Folaţii se elimină renal în procent redus, deoarece suferă reabsorbţie tubulară. Se elimină şi biliar, însă pot fi reabsorbiţi intestinal, prin participare la circuitul entero-hepatic.

2.8.3. Farmacodinamie. Rolurile acidului folic

- Folaţii sub formă de acid tetrahidrofolic sunt implicaţi în reacţiile enzimatice de transfer a unor grupe monocarbonate (metil, metilen, metenil, formil, formimino, hidroximetil). Tetrahidrofolatul care a fixat o grupare metil formează metiltetrahidrofolat. El va ceda această grupă metil cobalaminei, rezultând metilcobalamina, iar tetrahidrofolatul rezultat este implicat în sinteza bazelor purinice şi pirimidinice.

• Acidul folic este implicat în:
- Sinteza ADN, prin participarea la sinteza bazelor purinice şi pirimidinice;
- Transformarea homocisteinei în metionină cu participarea vitaminei B_{12} (5-metil tetrafolatul);
- Conversia serină-glicină (tetrahidrofolatul care se transformă în acid folinic);
- Catabolismul histidinei cu formarea acidului glutamic;
- Metilarea aminelor biologic active (metiltetrahidrofolatul).

2.8.4. Farmacoterapie

Carenţa în acid folic este consecinţa unui aport scăzut, unei absorbţii necorespunzătoare sau unei nevoi crescute. Ea poate apare la:
- Cei cu rezecţii intestinale;
- La cei cu ciroză alcoolică şi la alcoolici în general;
- La femeile însărcinate, prematuri, nou-născuţi;
- La hipertiroidieni;
- La cei cu anomalii ereditare în metabolismul folaţiilor în sensul deficitului unor enzime cum ar fi dihidrofolat reductaza;
- Cancer cu evoluţie rapidă;
- La cei ce fac tratament cu anticonvulsivante, datorită efectului inductor enzimatic al unora dintre acestea;
- În caz de intoxicaţii cu metotrexat şi pirimetamină.

Carenţa se manifestă prin tulburări hematologice: anemie megaloblastică, tulburări neurologice, tulburări digestive, risc crescut de avort sau malformaţii la făt (malformaţii de tub neural).

Acidul folic se utilizează:
- În tratamentul carenţelor;
- În tratamentul anemiei megaloblastice. Atenţie, deoarece tratamentul doar cu acid folic a unei anemii megaloblastice prin deficit de vitamină B_{12} poate produce îmbunătăţiri hematologice, dar poate produce agravări neurologice;
- La femei însărcinate pentru a reduce riscul de malformaţii;
- În prevenirea accidentelor cardiovasculare legate de hiperhomocisteinemie moderată.

Acidul folinic sub formă de folinat de calciu (leucovorinul) care este formiltetrahidrofolatul de calciu se utilizează în:
- Carenţe congenitale de dihidrofolatreductază;
- Prevenirea accidentelor toxice ce pot fi produse prin inhibarea dihidrofolatreductazei de metotrexat, trimetoprim, pirimetamină;
- Pentru potenţarea fluorouracilului în tratamentul cancerului de colon;
- Pentru prevenirea cancerului de colon şi de sân.

2.8.5. Farmacotoxicologie

Acidul folic este bine tolerat, formele injectabile fiind uneori mai puţin bine tolerate.

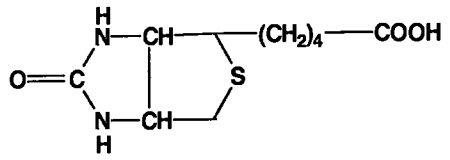
2.8.6. Farmacografie

Necesarul zilnic recomandat pentru acidul folic este:
- Copil până la un an: 0,065 – 0,08 mg;
- Copil 1-10 ani: 0,15 – 0,2 mg;
- Bărbaţi: 0,3 – 0,4 mg;
- Femei: 0,3 – 0,4 mg;
- Femei însărcinate: 0,6 mg;

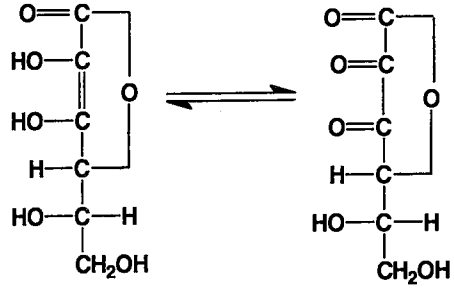
- Femei care alăptează: 0,5 mg.

Administrarea se face în general oral 5-15 mg/zi într-o priză, însă în stări acute se poate începe cu administrare intramusculară 1-5 mg şi apoi să se continue cu administrarea orală.

Acidul folic poate fi asociat în tratamentul anemiei megaloblastice cu vitamină B_{12} şi preparate cu fier.



biotina



Acid L-ascorbic Acid L-dehidro-ascorbic

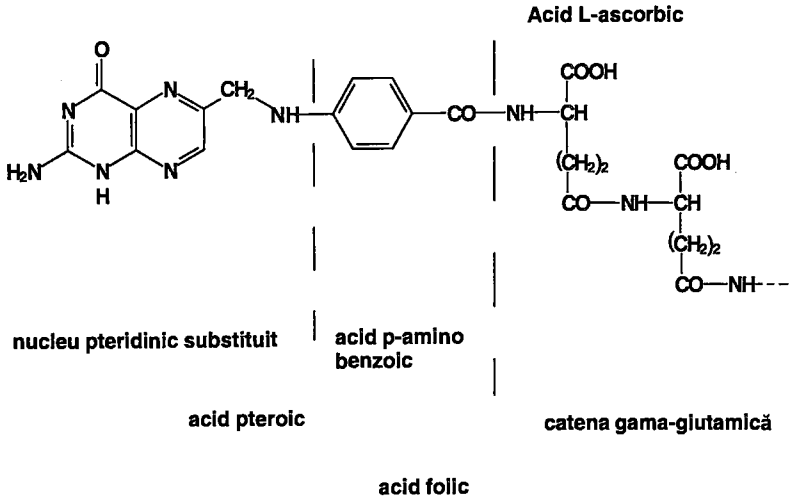


Fig. XIII.2. Structurile chimice ale vitaminelor hidrosolubile *(continuare)*

2.9. VITAMINA C, ACIDUL ASCORBIC

Vitamina C este o vitamină hidrosolubilă numită şi vitamina antiscorbutică. Ea există sub trei forme:
- Forma redusă - acidul ascorbic,
- Forma semiredusă, monooxidată – acidul mono-dehidroascorbic,
- Forma oxidată – acidul dehidro-ascorbic.

2.9.1. Surse de vitamina C

Vitamina C nu este sintetizată la om, ea provenind doar din aport exogen. Un conţinut ridicat de vitamină prezintă: citricele, roşiile, căpşunii, varza, cartofii, ficatul. Uscarea, conservarea sau fierberea la temperaturi mai mari de 200° C pot duce la distrugerea vitaminei din aceste produse.

2.9.2. Farmacocinetică

Absorbţia se face la nivel intestinal (duoden şi jejun proximal) şi este un proces saturabil. Ea diminuă o dată cu creşterea dozei, scade în caz de hipoaciditate şi peristaltism intestinal crescut.

Distribuţia. Se distribuie larg în organism şi se găseşte în concentraţii crescute în ficat, leucocite, plachete, hipofiză, suprarenale, cristalin. Vitamina C nu este stocată în organism. Trece placenta şi apare în laptele matern.

Eliminarea se realizează renal în proporţie mare netransformată şi sub formă de metaboliţi, din care unul este acidul oxalic.

2.9.3. Farmacodinamie. Rolurile vitaminei C

Vitamina C posedă câteva acţiuni farmacologice, însă ea intervine ca şi coenzimă şi agent reducător într-o serie de procese biochimice. Astfel:
- Participă la diferite reacţii de hidroxilare în:
  - Biosinteza colagenului (colagenul intrând în structura oaselor, dinţilor, cartilajelor, pielii); stimulează şi direct sinteza colagenului;
  - Biosinteza carnitinei;
  - Transformarea dopaminei în noradrenalină şi adrenalină;
  - Transformarea triptofanului în 5 hidroxi-triptofan, implicat în formarea serotoninei;
  - Transformarea colesterolului în acizi biliari.
- Are efect antioxidant şi uneori prooxidant
  - Interacţionează cu radicalii liberi $OH^{\cdot}$, $O_2^{\cdot-}$, transformându-i în molecule netoxice;
  - În prezenţa cuprului, fierului favorizează formarea $O_2^{\cdot-}$ şi are efect pro-oxidant;
  - Regenerează vitamina E antioxidantă în membrane.
- Favorizează absorbţia digestivă a fierului transformând Fe^{3+} în Fe^{2+}, creşte încorporarea fierului în feritină, forma de depozit a acestuia şi este implicată în hematopoieză
- Favorizează depunerea calciului în oase
- Participă la transformarea methemoglobinemiei în hemoglobină
- Scade permeabilitatea şi creşte rezistenţa capilară, inhibă agregarea plachetară.
- Intervine în transformarea acidului folic în acid folinic
- Stimulează formarea glucocorticoizilor
- Are acţiune antialergică
- Favorizează vindecarea rănilor
- Are rol în procesele de apărare imună

2.9.4. Farmacoterapie

Vitamina C se foloseşte pentru prevenirea sau tratamentul deficitului acestei vitamine. Carenţa severă se numeşte scorbut şi este foarte rar întâlnită. Carenţa medie este însoţită de hematoame, hemoragii gingivale, iar carenţa uşoară de astenie, pierdere în greutate, cefalee, dureri osoase, tulburări hemoragice, scăderea rezistenţei la infecţii, anemie.

Ea mai poate fi folosită :
- În cursul stărilor gripale şi răcelilor, în infecţii pentru a stimula apărarea organismului;
- În stări astenice;
- În anemie în asociere cu preparate cu fier;
- În methemoglobinemie;
- În diateze hemoragice,
- În osteoporoză şi fracturi;
- În sarcină.

A fost studiată relaţia cancer-vitamina C, boli coronariene-vitamina C fără rezultate foarte clare în acest sens.

2.9.5. Farmacotoxicologie

Fiind o vitamină hidrosolubilă ce se elimină uşor, riscul de reacţii adverse grave este redus. Vitamina C în doze mari poate da:
- Tulburări digestive (în special diaree);
- Hiperexcitabilitate şi insomnii;
- Creşterea riscului de formare a calculilor renali oxalici;
- Eroziuni dentare la administrarea îndelungată a formelor masticabile.

2.9.6. Farmacografie

Necesarul zilnic recomandat de vitamina C este:
- Copii până la un an: 30-35 mg;
- Copii 1-10 ani: 40-45 mg;
- Bărbaţi: 50-60 mg;
- Femei: 60 mg;
- Femei însărcinate: 70 mg;
- Femei care alăptează: 90-95 mg.

Vitamina C se poate administra oral, intramuscular, intravenos şi chiar subcutanat. La adulţi: 0,1-1 g/zi, la copii 0,05-0,3 g/zi funcţie de vârstă.

Vitamina C intră într-o serie de preparate în asociere cu:
- calciu, magneziu, fier;
- lecitină;
- vitamina E, alte vitamine;
- substanţe analgezice-antipiretice, antihistaminice H_1, pseudoefedrină, etc. în preparate pentru răceală şi gripă.

Dicţionar:

Acneea rozacee (cuperoza): Leziune cutanată facială care se caracterizează prin congestie cu dilataţie vasculară. Se poate însoţi de seboree, papulo-pustule acneice.

Acroparestezie: Parestezie a extremităţilor. Dacă este nocturnă, localizată la nivelul mainilor, la femeie după 40 de ani, reprezintă de obicei consecinţa compresiei nervului median în canalul carpian.

Azoospermie: Absenţa totală a spermatozoizilor din sperma. Este determinată în majoritatea cazurilor de leziuni inflamatorii care produc ocluzia canalelor deferente şi a epididimului. Există o formă autoimună şi câteva ereditare.

Boala beriberi: Afecţiune determinată de carenţa cronică în vitamina B_1 în relaţie cu unele obiceiuri alimentare (alimentaţie bazată pe un consum de alimente sterilizate prin căldură, care distruge vitamina B_1, sau doar de orez decorticat, învelişul bobului de orez conţinând tiamine). A fost observată în Extremul Orient. Se manifestă în două forme: *b. atrofic* sau *paralitic* (nevrită a nervilor periferici) şi *b. hidropic* sau *cirsoid* (tulburări cardiace, edeme ale membrelor inferioare, transsudat la nivelul seroaselor).

Fibroplazie retrolenticulară: Constă în dezvoltarea de ţesut fibroplastic vascular posterior cristalinului, la prematuri.

Leucemie acută: Proliferarea clonală a celulelor hematopoietice imature (sau blaste), ce determină o insuficienţă medulară profundă. Apare în urma transformării maligne a unui singur precursor hematopoietic, urmată de replicare celulară şi expansiune. Cea mai importantă caracteristică a celulelor neoplazice din l.a. este un deficit al maturaţiei. In funcţie de acest deficit se disting: Leucemia mieloblastică acută (cand deficitul maturaţiei se produce înainte de stadiul de mieloblast sau promielocit) şi Leucemia limfoblastică acută (deficitul se produce înainte de stadiul de limfoblast). Celulele leucemice proliferante se acumulează în măduva osoasă, inhiband hematopoieza normală şi înlocuind în final toate elemntele normale. Scăderea consecutivă a precursorilor normali duce la anemie, infecţii şi complicaţii hemoragice caracteristice l.a. Diagnosticul necesită demonstrarea prezenţei celulelor leucemice în măduva osoasă, sângele periferic sau ţesuturi extramedulare.

Malabsorţie: Alterarea resorbţiei sau absorbţiei intestinale a grăsimilor, proteinelor, glucidelor, vitaminelor (în special a vitaminei B_{12}).

Oligospermie: 1. Scăderea numărului spermatozoizilor în ejaculat. 2. Cantitate mică de ejaculat prin scăderea secreţiei prostatice.

Osteomalacie: Osteopatie demineralizantă a adultului localizată în corticala osoasă matură sau în ţesutul osos spongios. In osteomalacie sunt respectate grosimea şi numărul de travee osoase spre deosebire de osteoporoză. Termenul de osteomalacie reprezintă la adult echivalentul rahitismului copilului şi adolescentului. Există mai multe tipuri: O. din hipofosfatemia familială, O. hepatică (complicaţie a bolilor hepatice colestatice), O. oncogenă (din neoplasmele benigne mezenchimale care ar putea produce o substanţă care afectează funcţiile tubulare renale de transport al fosfatului şi de hidroxilare a 25-hidroxivitaminei D), O. puerperală (prin epuizarea stocurilor de calciu şi fosfor în cursul sarcinilor repetate), O. renală (consecutivă acidozei şi hipercalciuriei din cauza alterării funcţiei tubilor renali), O. senilă (prin deficit de vitamina D). Majoritatea sunt curabile prin doze fiziologice de vitamina D.

Pelagră: Maladie determinată de carenţa în vitamina PP sau în triptofan, afectând îndeosebi femeile. Boala este endemică la nivelul populaţiilor care se hrănesc predominant cu derivate din porumb sau din alte cereale sărace în vitamin PP. Semnele clinice constau în leziuni mucoase (glosită, stomatită uscată cu ulceraţii afloide), eritem al părţilor descoperite ale pielii (faţă, gât, mâini, braţe), accentuat prin expunerea la lumina solară, prurit intens urmat de apariţia unor plăci roşii eczematiforme ale pielii. Apar frecvent tulburări digestive (gastrită, enterocolită sanguinolentă), tulburări neurologice (astenie, cefalee, tulburări senzoriale, parestezii) şi psihiatrice (instabilitate emoţională, sindroame depresive). Formele clinice sunt extrem de diverse, de la cele monosimptomatice pană la formele acute febrile, în p. infantilă denumită şi kwashiorkor.

Psihoza (sindromul) Korsakoff: Sindrom determinat de o leziune bilaterală a corpilor mamilari, secundară unei carenţe în vitamina B_1. Se manifestă prin amnezie anterogradă cu dezorientare temporo-spaţială, confabulaţie, absenţa iniţiativei şi a spontaneităţii, conservarea funcţiilor cognitive care nu sunt în relaţie cu memoria. Clasic, sindromul apare în alcoolism (însoţit şi de semne de poliradiculonevrită), dar poate apărea şi în caz de traumatisme craniocerebrale, leziuni vasculare la nivelul lobilor temporali, tumori cerebrale, encefalite, intoxicaţie cu oxid de carbon. Sinonim: Sindrom Wernicke-Korsakoff.

Scorbut: Denumire pentru ansamblul tulburărilor provocate de carenţa vitaminei C, din cauza unei alimentaţii lipsite de vegetale proaspete. Se disting 2 forme: S. Infantil sau Boală Barlow şi S. Adulţilor în care domină semnele stomatologice şi hematologice: gingivită iar ulterior edentaţie, hemoragii spontane cutanate (peteşii), anemie, la care se adaugă astenie, dureri articulare, depresie, predispoziţie la infecţii.

Xeroftalmie: Uscare şi retracţie a conjunctivei şi a corneei determinată îndeosebi de o carenţă în vitamina A, mai rar în relaţie cu o conjunctivită cronică sau cu un glaucom. Debutează cu tulburări ale vederii nocturne şi xerosis conjunctival, la care se adaugă ulterior xerosis corneean şi mai tarziu keratomalacie, care se poate complica cu perforaţia corneei şi panoftalmie.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Allain P., Pharmacologie, les medicaments, CdMEdition 2000
2. Baer C., Williams B.R., Clinical pharmacology and nursing, Ed. Springhouse 1996
3. Dobrescu D., Manolescu E., Subţirică V., Drăgan A., Dobrescu L., Negreş S., Memomed 2004, Editura Minesan, 2004
4. Dobrescu D., Farmacoterapie practică, vol. I, II, Ed. Medicală Bucureşti 1989
5. Enescu A.L., Oiţă N., Bazele vitaminoterapiei, vol. I, Ed. Junimea 1990
6. Fairfield K.M., Fletcher R.H., Vitamins for Chronic Disease Prevention in Adults, JAMA, 287, 2002, 3116-3126
7. Goodman&Gilman's, The pharmacological Basis of Therapeutics, Ediţia X, Ed. Mc Graw Hill Companies 2001
8. Neamţu G., Substanţe biologic active, vol. 1, Ed. Ceres 1996
9. Padayatty S.J., Levine M., New insights into the physiology and pharmacology of vitamin C, CMAJ, 164(3), 2001, 353-355
10. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Pharmacology, Ed. Churchill Livingstone 1999
11. Ritter J., Lewis L.D., Mant T.G.K., A textbook of clinical pharmacology, Ed. Arnold London 1999
12. Schorderet M., Pharmacologie, Des concepts fondamentaux aux applications therapeutiques, Ed. Frison-Roche, Slatkine 1992
13. Stroescu V., Bazele farmacologice ale practicii medicale, Ed. Medicală Bucureşti 2001
14. Ţărmure C., Biochimie structurală şi metabolică, vol. I, Ed. Dacia 1996

XIV. IMUNOFARMACOLOGIE

Secţiunea

1. BAZE IMUNOLOGICE FUNDAMENTALE

Imunitatea reprezintă ansamblul mecanismelor biologice care permit organismului să-şi menţină integritatea prin eliminarea agresorilor externi sau a propriilor molecule şi celule alterate structural.

Sistemul imunitar este o reţea alcătuită din mai multe tipuri de componente solubile şi celule interdependente, care protejează organismul faţă de agenţi infecţioşi (virusuri, bacterii, paraziţi, fungi), celule tumorale sau alterate structural, celule transplantate şi alte substanţe străine (unele toxine).

Antigenul (Ag) reprezintă orice moleculă de origine exogenă sau endogenă, recunoscută de organism ca *non-self* (străină), capabilă să declanşeze un răspuns imun specific umoral (anticorpi, Ac) sau celular (celule efectorii).

Sistem imunitar utilizează pentru realizarea funcţiilor sale:

- ţesuturi limfoide primare (centrale): măduva hematogenă (sursa progenitorilor imunocitelor şi locul maturării limfocitelor B) şi timusul (locul maturării limfocitelor T),
- ţesuturi limfoide secundare (periferice), locul unde se realizează activările şi cooperările celulare implicate în răspunsurile imune; acestea sunt fie capsulate (ganglionii limfatici, splina), fie necapsulate (difuze, la nivel digestiv, respirator şi cutanat).

Imunitatea înnăscută (nespecifică) include bariere fizice cutaneo-mucoase şi biochimice (pH acid, enzime în secreţii), componente solubile (proteinele sistemului complement şi cele de fază acută, citokine) şi componente celulare (fagocitele profesioniste şi celule NK).

Fagocitele includ polimorfonucleare neutrofile (cu durată de viaţă scurtă), monocite (macrofage tinere circulante) şi macrofage (fagocite tisulare cu durată de viaţă lungă). Fagocitoza este un tip de endocitoză care implică ingestia şi degradarea intracelulară a particulelor insolubile relativ mari (microorganisme, resturi celulare sau celule alterate structural, complexe Ag-Ac) cu ajutorul unor enzime şi substanţe toxice lizozomale. Celulele NK (*natural killer*) sunt limfocite care distrug unele celule tumorale şi celule infectate viral.

Sistemul complementului este un complex cu peste 34 proteine serice care prin activare secvenţială (în cascadă), prin calea alternă (activată de produse bacteriene) sau calea dependentă de lectine, conduc la o serie de acţiuni imunobiologice importante în imunitatea înnăscută: formarea complexului MAC (complexul de atac al membranei, C5bC6C7C8C9) cu liza osmotică a celulei ţintă (liza bacteriană), acţiunea chemoatractantă pentru fagocite (anafilatoxinele C3a şi C5a) şi activarea fagocitozei macrofagelor şi neutrofilelor prin opsonizare (iC3b). Acţiuni similare sunt produse şi prin activarea complementului pe calea clasică, care este caracteristică imunităţii adaptative specifice, fiind iniţiată de complexe Ag-Ac.

Citokinele sunt polipetide nonimunoglobulinice secretate de limfocite şi monocite ca răspuns la interacţiunea cu un Ag sau stimul solubil nespecific, având roluri importante atât în imunitatea înnăscută, cât şi în cea adaptativă.

Imunitatea adaptativă (specifică) poate fi naturală (activă prin contact cu microorganisme sau pasivă prin transferul transplacentar de Ac materni) sau artificială (activă prin vaccinare sau pasivă prin administrarea de seruri specifice). Pe lângă capacitatea de recunoaştere a *self*-ului de *non-self*, răspunsurile imune specifice au două caracteristici principale: *specificitatea* (se-

lectivitatea Ac sau limfocitelor de a reacţiona doar cu Ag inductor) şi *memoria imunologică* (Ac şi limfocitele sensibilizate expuse ulterior la acelaşi Ag reacţionează mai prompt şi mai intens) şi două mecanisme interdependente: **răspunsul imun umoral**, care implică limfocitele B (LyB) şi sinteza de imunoglobuline sau Ac de către plasmocite, derivate din LyB activate şi **răspunsul imun celular**, care implică limfocitele T(LyT).

Inducerea imunităţii specifice necesită participarea *celulelor prezentatoare de antigen* (APC): macrofage, celule dendritice, LyB. Rolul APC constă în captarea şi prelucrarea Ag, precum şi prezentarea către limfocite a determinanţilor antigenici împreună cu moleculele complexului major de histocompatibilitate (MHC clasa I pentru Ag endogene şi clasa II pentru Ag exogene). Moleculele MHC clasa I (HLA-A, -B, şi -C) sunt exprimate la suprafaţa celulele nucleate şi a trombocitelor, iar cele MHC clasa II (HLA-D, -DR, -DP şi -DQ) au distribuţie mai limitată, pe celulele B, T activate, macrofage, celule dendritice.

Limfocitele T (LyT) reprezintă 60-80% din totalul limfocitelor periferice şi au durată lungă de viaţă. În funcţie de markerii de suprafaţă denumiţi CD (cluster of differentation) LyT se clasifică în: LyT helper (Th) CD3+/CD4+/CD28+, LyT supresoare (Ts) CD3+/CD8+/CD28+ şi LyTcitotoxice (Tc) CD3+/CD8+/CD28+.

Celulele T recunosc Ag prin receptorul celulei T (TCR), heterodimer alfa-beta (85-95%) sau gama-delta (5-15%). TCR recunoaşte complexele peptid antigenic-MHC de la nivelul APC, fiind asociat cu CD3 (complexul TCR-CD3) şi coreceptorii CD4 sau CD8. CD3 are rol în transmiterea intracelulară a semnalului de la TCR către proteinkinazele implicate în activarea celulelor T. Coreceptorul CD4 al LyTh recunoaşte moleculele MHC clasa II de pe APC, iar CD8 de pe LyTc recunoaşte moleculele MHC clasa I de pe celulele ţintă. Interacţiunea dintre celula T şi APC/celulă ţintă este amplificată şi de molecule de adeziune (cooperare cognitivă). ICAM şi LFA-3 de la nivelul APC interacţionează cu LFA-1, respectiv CD2, de pe LyT. Alţi receptori cu rol accesor în activarea LyT sunt CD28 care se cuplează cu molecula ligand costimulatorie B7 pe APC, precum şi CD25 şi CD45. Cooperarea noncognitivă dintre APC şi LyT implică citokine costimulatorii (IL-1 eliberată de APC).

LyTh (CD4+) se clasifică în două grupe prin citokinele pe care le secretă după activare: LyTh1 şi Th2. Ambele tipuri secretă interleukină-3 (IL-3), factor de necroză tumorală-α (TNF-α) şi factor de stimulare a coloniilor granulocite/ macrofage (GM-CSF).

- LyTh1 produc factor de necroză tumorală-β (TNF-β) şi interferon–γ (INF-γ) care activează macrofagele şi celulele NK, precum şi interleukină-2 (IL-2) care stimulează proliferarea LyTc şi NK. IFN-γ inhibă maturarea LyTh2. Răspunsurile Th1 favorizează promovarea imunităţii celulare şi pot agrava bolile autoimune.
- LyTh2 produc IL-4 (rol în switch-ul izotipic pentru sinteza IgE şi diferenţierea Th2), IL-13 (rol în sinteza de IgE), IL-5 (rol în reglarea maturării, chemotactismului, activării şi supravieţuirii eozinofilelor) şi IL-10 (inhibă maturarea LyTh1). Răspunsurile Th2 sunt implicate în promovarea imunităţii umorale şi dezvoltarea atopiei, cu favorizarea secreţiei de IgE.

LyTc sunt majoritar limfocite CD8+, cu citotoxicitate faţă de celulele infectate viral sau cu bacterii intracelulare, celulele alogrefelor şi celulele tumorale. Ele utilizează TCR pentru a recunoaşte Ag cuplat cu MHC clasa I. Mecanismele implică perforina şi granzimele din granulele citoplasmatice şi activarea FasL/Fas cu apoptoză consecutivă. In cazul bolilor autoimune LyTc activate pot recunoaşte şi ţesuturi normale (sinovia în artrita reumatoidă, teaca de mielină în scleroza multiplă).

Limfocitele B (LyB) reprezintă aproximativ 15-20% din totalul limfocitelor periferice, au durată de viaţă relativ scurtă şi sunt puţin recirculate. Pe suprafaţa lor se află receptorul LyB pentru Ag (BCR), care este o Ig monomerică (de obicei IgM), asociată cu doi heterodimeri Igα-Igβ, receptori cu rol accesor în activarea Ly (CD25 sau receptorul pentru IL-2, CD45) şi receptori de adeziune celulară (LFA-1). Coreceptorii implicaţi în legarea Ag la celulele B sunt trei proteine transmembranale: CD19, CD21 şi TAPA-1. După interacţiunea cu Ag, celulele B

proliferează şi se diferenţiază în plasmocite care secretă Ac, imunoglobuline (Ig) cu lanţuri uşoare (L) şi grele (H). Anticorpii produşi de celule diferite pot avea aceleaşi regiuni constante, dar regiuni variabile diferite şi de aceea specificităţi antigenice diferite. O celulă B produce un singur tip de Ac, care poate fi sub formă secretată sau membranală. Celula B poate comuta producţia şi secreţia unui izotip Ig la altul (*switch izotipic* Ig) sau poate modifica regiunile variabile ale Ac (*hipermutaţie somatică*). Răspunsul imun primar apare la prima expunere la Ag, este caracterizat de o perioadă de latenţă înainte de apariţia Ac, producerea unei cantităţi mici de Ac, iniţial IgM, apoi comutare izotipică către IgG, IgA sau IgE, sub controlul LyT. Răspunsul imun secundar apare la stimulări repetate ulterioare cu Ag, caracteristicile sale fiind proliferarea rapidă a LyB, diferenţierea în plasmocite şi producţia promptă de cantităţi mari de Ig, în special IgG. Răspunsul secundar anamnestic apare prin recrutarea limfocitelor cu memorie.

Proprietăţile imunobiologice principale ale *anticorpilor*: IgM sunt Ac formaţi după prima imunizare, opsonizează şi fixează bine complementul, IgG sunt produse când titrurile IgM încep să scadă. IgG neutralizează toxine bacteriene, activează calea clasică a complementului, cresc fagocitoza prin opsonizare şi traversează bariera placentară. IgA secretorii protejează suprafeţele mucoaselor, iar IgE au rol în imunitatea antihelmintică, atopie şi alergii.

Celulele NK (CD3- TCR- CD56+) sunt limfocite non-T/non-B mari cu granule, care au citotoxicitate nerestricţionată de MHC faţă de celulele infectate viral şi cele tumorale, acţionând prin perforină şi granzimele din granule. Receptorii de recunoaştere a Ag includ CD16 (receptorul de joasă afinitate pentru IgG, FcγIII), fiind implicaţi în citotoxicitatea celulară Ac-dependentă (ADCC) şi NK-R. Deoarece celulele infectate viral şi cele tumorale au expresie redusă a MHC clasa I sunt susceptibile distrugerii prin NK. În plus, NK secretă citokina antivirală IFN-γ şi cea antiinflamatoare TNF-α. Celulele NK sau NK-like activate de limfokine (IL-2) se numesc LAK (lymphokine-activated killers).

2. BAZE IMUNOPATOLOGICE

➢ Autoimunitate :

Tulburarea toleranţei imunologice faţă de *self* sau autoimunitatea este o condiţie în care se declanşează răspuns imun îndreptat împotriva propriilor structuri ale organismului gazdă, cu leziuni tisulare consecutive, prin mecanisme mediate de autoanticorpi (citotoxicitate, formare de complexe imune) sau de celule T autoreactive. Elementele caracteristice ale autoimunităţii sunt autoantigenele şi clonele de limfocite autoreactive. Mecanismele implicate pot include modificarea unor antigene *self* de către o serie de factori cum ar fi virusuri, medicamente, mimetismul molecular şi reactivitatea încrucişată a unor antigene microbiene cu structuri *self*, eliberarea unor antigene sechestrate, activarea policlonală a limfocitelor T sau B, diminuarea activităţii limfocitelor Ts, activarea preferenţială a celulelor Th1 sau Th2 cu dereglări în producţia citokinelor, perturbarea mecanismelor de apoptoză a limfocitelor autoreactive.

- *Bolile autoimune specifice de organ* sau ţesut sunt: tiroidita Hashimoto (autoAc antitiroidieni, antitiroglobulină sau antitiroperoxidază, sau celule T autoreactive), boala Graves (autoAc antireceptori pentru hormonul tirotrop, TSH), boala Addison (autoAc antiproteine microzomale ale celulelor glandelor suprarenale), miastenia gravis (autoAc antireceptori pentru acetilcolină), scleroza multiplă (celule T autoreactive antiproteină bazică mielinică), sindromul Goodpasture (autoAc anticolagen tip IV din membrana bazală), diabet zaharat insulinodependent, tip I (celule T autoreactive faţă de celulele beta pancreatice şi autoAc), pemfigus (autoAc antidesmozomi), anemia pernicioasă (autoAc anticelulă parietală gastrică sau antifactor intrinsec), anemia hemolitică autoimună (autoAc antieritrocitari), purpura trombocitopenică autoimună (autoAc antitrombocitari) etc.

- *Bolile autoimune sistemice* se caracterizează prin prezenţa autoantigenelor la nivelul mai multor ţesuturi şi organe. Trebuie menţionate: artrita reumatoidă (factor reumatoid, autoAc anti-IgG), lupus eritematos sistemic (autoAc antinucleari, în special anti-ADN dublu catenar) şi alte colagenoze sistemice etc.

➢ **Hipersensibilitate :**

Hipersensibilitatea (HS) este o stare patologică caracterizată prin manifestări clinice reproductibile obiectiv, iniţiate prin expunerea la un stimul definit, la o doză tolerată de indivizii normali. HS poate fi alergică (cu mecanism imunologic, de exemplu HS IgE-mediată sau non-IgE-mediată) sau nealergică (fără mecanism imunologic, de tipul HS la antiinflamatoare nesteroidiene). *Alergia* reprezintă o reacţie de HS iniţiată prin mecanisme imunologice (A revised nomenclature for allergy, EAACI position statement, 2001). *HS imunologică* este un proces patologic rezultat din interacţiunea specifică dintre anumite categorii de Ag şi Ac sau limfocite sensibilizate, cu stimularea excesivă a mecanismelor efectorii ale sistemului imun şi producerea de leziuni tisulare.

- *Reacţiile alergice IgE-mediată* pot fi *atopice*, la indivizi cu predispoziţie ereditară de a produce anticorpi IgE ca răspuns la doze mici de alergene, cu dezvoltarea unor simptome tipice de rinoconjunctivită alergică, astm alergic, dermatită/eczemă atopică, sau *neatopice*, de tipul reacţiilor IgE-mediate la veninuri de himenoptere sau unele medicamente. Reacţiile de HS imediată, IgE-mediate, corespund *tipului I* de reacţii de HS după clasificarea Gell şi Coombs.
- În *reacţiile alergice non-IgE-mediate* pot fi implicate fie alte tipuri de anticorpi, IgG sau IgM, de tipul reacţiilor de HS citotoxice dependente de anticorpi (*tipul II* de reacţii de HS după clasificarea Gell şi Coombs, ex. citopenii imune) şi a celor prin complexe imune (*tipul III* de reacţii de HS după clasificarea Gell şi Coombs, ex. sindroamele de tip boala serului), fie limfocitele T (reacţii de HS întârziată, mediate celular, care corespund *tipului IV* de reacţii de HS după clasificarea Gell şi Coombs, ex. dermatita de contact).

➢ **Imunodeficienţe :**

Imunodeficienţele se datorează uneia sau mai multor defecte cantitative şi/sau calitative ale componentelor sistemului imun, cu creşterea susceptibilităţii la infecţii (frecvente, severe, rezistente) şi apariţia anumitor tipuri de cancere. *Imunodeficienţele congenitale* pot fi predominant umorale sau celulare, combinate, fagocitice sau ale sistemului complementului. *Imunodeficienţele secundare* pot fi datorate unor afecţiuni metabolice, infecţii virale, afecţiuni limfoproliferative, dar şi radioterapiei sau medicamentelor imunosupresoare. Sindromul de imunodeficienţă dobândită (SIDA) este faza evolutivă finală a infecţiei cu virusul imunodeficienţei umane (HIV), retrovirus cu tropism pentru limfocitele Th (CD4+), caracterizată prin infecţii oportuniste, sindrom neurologic şi cancere (sarcom Kaposi, limfoame).

➢ **Imunologia transplantului :**

Transplantarea reprezintă transferul de celule, ţesuturi sau organe de la un donator la un recipient, cu intenţia de a menţine integritatea funcţională a materialului transplantat. In cazul autogrefei, transplantarea de ţesut se realizeaza in cadrul aceluiaşi organism, în cel al izogrefei recipientul şi donatorul sunt identici din punct de vedere genetic (ex. gemeni monozigoţi), în cel al alogrefei recipientul şi donatorul aparţin aceleiaşi specii, dar neidentici genetic, iar în cazul xenografei aparţin unor specii diferite.

- *Reacţiile de respingere a alogrefelor* de organe solide pot fi: rejet hiperacut (reacţie de HS tip II datorată Ac preexistenţi în recipient), rejet acut celular (reacţie de HS tip IV datorată celulelor T activate, care recunosc MHC la nivelul celulelor grefei), rejet acut vascular (reacţie de HS tip II datorat Ac care apar după transplantare) şi rejet cronic (care implică mecanisme de HS tip III şi IV).
- *Reacţia grefă-contra-gazdă*, întâlnită în cazul transplantului alogenic de măduvă osoasă, implică acţiunea celulelor T ale donatorului imunocompetent cu antigenele recipientului imunosupresat.

3. BAZE FARMACOLOGICE

Imunomodulatorii sunt reprezentaţi de medicamente de origine naturală sau sintetică care modifică activitatea sistemului imunitar în sensul ameliorării sau vindecării unei stări imunopatologice. Imunomodulatorii sau mai pe larg modificatori ai răspunsului biologic imun influenţează nu numai compartimentele sistemului imunitar, ci şi alte funcţii biologice. Aceşti modificatori se clasifică în medicamente **imunosupresoare, tolerogene** şi **imunostimulatoare** sau mai corect **imunomodulatoare.**

3.1. MEDICAMENTE IMUNOSUPRESOARE

Imunosupresia. Reprezintă împiedicarea producerii răspunsurilor imunitare ale organismului pe cale artificială prin:

- agenţi imunosupresivi care acţionează în mod **nespecific,**
- anticorpi **specifici.**

Imunosupresupresoarele sunt medicamente care deprimă răspunsul imun în cazul transplantului de organ sau ţesut pentru a preveni reacţiile de respingere a grefelor şi al bolilor inflamatorii cronice şi autoimune (sistemice sau locale) pentru ameliorare sau vindecare. Imunosupresoarele pot agrava evoluţia infecţiilor.

Imunosupresia se poate realiza prin mai multe mecanisme:

- **depleţia de limfocite**
  - Urmăreşte blocarea răspunsului imun faţă de Ag. Totuşi, strategiile de depleţie pot fi asociate cu stări morbide prin imunodeficienţă marcată. Gradul la care sistemul imunodeprimat poate reveni ulterior la capacitatea funcţională normală nu este clar definit şi există riscul unei reveniri incomplete, în special la vârstnici;
- **leziuni structurale ale ţesutului limfoid**
  Structura ţesutului limfoid este critică pentru competenţa imună. Există puţine informaţii referitoare la efectele imunosupresoarelor asupra structurii organelor limfoide şi dacă atrofia organelor limfoide indusă de acestea poate contribui la stabilitatea de lungă durată în cazul transplantelor.
- **sechestrarea sau alterarea traficului limfocitar**
  Traficul limfocitelor activate este o condiţie a producerii răspunsului imun normal sau pato-logic (boli autoimune, reacţii de respingere a grefei). Sechestrarea limfocitelor sau blocarea tra-ficului acestora poate fi o componentă a acţiuni unor agenţi imunosupresori (FTY720).
- **alterarea funcţiei limfocitelor**
  - Este probabil mecanismul principal de acţiune a medicamentelor imunosupresoare utilizate astăzi.

  Modificarea funcţiei limfocitare se poate realiza prin următoarele mecanisme moleculare:
  - blocarea CD3 şi a căii de transducţie a semnalului (anti-CD3),
  - inhibarea calcineurinei (ciclosporina, tacrolimus, pimecrolimus),
  - alterarea expresiei genelor pentru citokine (glucocorticoizi),
  - blocarea receptorilor IL-2 ai celulelor T activate (anti-CD25),
  - inhibarea proteinkinazei TORm (sirolimus),
  - prevenirea sintezei *de novo* a nucleotidelor purinice sau pirimidinice (micofenolat mofetil, leflunomidă).

3.1.1. Clasificarea medicamentelor imunosupresoare

A. Medicamente cu molecule mici

- Agenţi imunosupresori nespecifici

- glucocorticoizi

- **Agenţi care blochează specific funcţia limfocitelor T**
  - **medicamente care leagă imunofiline**
    - inhibitori ai calcineurinei: ciclosporina A, tacrolimus
    - inhibitori ai mTOR: sirolimus, SDZ-RAD
  - **inhibitori ai sintezei de novo a nucleotidelor**
    - sinteza purinelor: inhibitori IMPDH
      - acid micofenolic
      - micofenolat mofetil
      - mizoribina
    - sinteza pirimidinelor: inhibitori DHODH
      - brequinar sodic
      - leflunomida
- **Analogi structurali, antimetaboliţi şi alţi agenţi imunsupresori citotoxici**
  - azatioprina, mercaptopurina,
  - metotrexat,
  - ciclofosfamida
- **Agenţi imunosupresori noi cu mecanisme de acţiune diferite**
  - **Deoxispergualin** şi derivaţii
  - **FTY720** (acţionează probabil prin sechestrarea limfocitelor)
  - **Vitamina D3** şi analogi

B. Agenţi care produc imunosupresie specifică

Medicamente proteine

- **Anticorpi antiproteine imune**
  - globuline policlonale antilimfocite
  - anticorpi monoclonali murini
  - anticorpi monoclonali umanizaţi şi murin himerici (trastuzumab, rituximab, palivizumab etc)
- **Anticorpi monoclonali antimolecule de adeziune**
  - anticorpi anti-CD54 etc
- **Proteine de fuziune solubile**
  - liganzi solubilizaţi: ex. ligand solubil al selectinei P,
  - receptori solubilizaţi: receptorul IFNγ, HLA solubil
  - infliximab, etanercept
- **Antagonişti ai receptorilor citokinelor:** anti-IL-1, anti-IL-2 (daclizumab), anti-IL-6, basiliximab
- **Imunoglobulină i.v., imunoglobuline hiperimune**
- **Imunoglobulină antiRho(D)**

C. Peptide

-oligonucleotide: **oligonucleotide antisens**

3.1.2. Agenţi imunosupresori nespecifici

GLUCOCORTICOSTEROIZI

Mecanisme de acţiune:

Deşi glucocorticoizii (GC) sunt folosiţi cu succes ca imunosupresoare, antiinflamatoare şi antiproliferative mecanismul care stă la baza acestor acţiuni nu este complet cunoscut. Modul de acţiune este complex şi s-a dovedit că GC blochează la diverse niveluri răspunsurile imune mediate de celulele T. GC interferă cu ciclul celular al celulelor limfoide activate. Efectele imunodepresive ale GC sunt consecinţa unor modificări ale funcţiilor celulare, dar şi a unor efecte citotoxice directe asupra anumitor subseturi de limfocite T.

GC induc apoptoza limfocitelor, reduc conţinutul limfoid al ganglionilor limfatici şi al splinei, dar nu au efecte toxice pe celulele stem din măduva osoasă.

Acţiunile imunosupresoare şi antiinflamatoare ale GC datorate efectelor pe diverse celule ale sistemului imunitar nu pot fi net separate:

- *limfocite T:* scăderea IL-2, IL-3, IL-6, TNFα, IFNγ, GM-CSF (factor stimulator al coloniilor de monocite/granulocite), scăderea numărului de limfocite circulante (prin apoptoză sau sechestrare în ţesutul limfoid); reducerea proliferării limfocitelor T, acţiune litică asupra celulelor Ts sau Th;
- *monocite:* scăderea IL-1β, IL-6, GM-CSF, TNFα, sintezei şi eliberării de PG/leucotriene, receptorilor Fc şi C3; apoptoză. Receptorii Fc sunt receptori ce recunosc specific fragmentul Fc al Ig, fragment care asigură proprietăţi efectorii esenţiale moleculei (fagocitoză opsoninică prin macrofage, citotoxicitate prin celule NK etc);
- *bazofile:* scăderea eliberării de histamină şi leucotriene;
- *celule prezentatoare de antigen* (limfocite B, macrofage, celule dendritice): blocarea transcrierii IL-1 şi a TNFα; diminuarea capacităţii de diferenţiere şi maturare a celuleor dendritice (inhibiţia NF-*k*B), scăderea producţiei de IL-2, şi a activităţii APC de tip I.
- *celule endoteliale*: scăderea numărului moleculelor de adeziune (ICAM-1, VCAM-1), a citokinelor (IL-1, GM-CFS), inhibarea căii metabolice a acidului arahidonic.

Acţiunea imunosupresivă se realizează mai ales *prin interferarea răspunsului imun celular* şi mai puţin prin modificarea imunităţii umorale.

Astfel, GC inhibă proliferarea limfocitelor T, transcrierea genică pentru unele citokine (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-11, IL-12, IL-16, INFγ, TNFα, CSF, M-CSF, G-CSF, GM-CSF), expresia receptorului pentru IL-2 (parţial). Inhibă expresia HLA clasa II la nivelul macrofagelor şi produc limfoliză. Prin IL-2 se inhibă proliferarea limfocitelor T, iar prin inhibarea TNFα se inhibă expresia pe suprafaţa celulelor a MHC tip I şi II.

Blocând răspunsul leucocitar la chemokine şi inhibând substanţele vasodilatatoare de tipul histaminei şi prostaciclinei, micşorează răspunsul inflamator. Scad în acelaşi timp mediatorii de costimulare.

Este influenţat mai puţin răspunsul imun umoral, acţiunea asupra limfocitelor B fiind redusă. In acest context cresc catabolismul IgG, iar la doze mari scad producţia de Ac.

GC nu vindecă stările imunopatologice celulare sau umorale, dar previn manifestările lor. Mai mult, în timpul corticoterapiei bolnavii au un răspuns imun umoral aproape normal la provocarea antigenică. GC alterează comunicarea interleucocitară datorită interferenţei cu producerea sau funcţionarea limfokinelor.

Mecanismul cel mai important de acţiune este legat de capacitatea de a bloca producerea unor citokine, iar pentru anumite citokine blocarea semnalizării intracelulare de la receptori.

Mecanism de acţiune molecular:

GC difuzează prin membrana celulară, se leagă de receptorul citosolic (GR) cu activarea acestuia. Complexul GC-GR activat pătrunde în nucleu unde exercită efecte genomice sau nongenomice care au drept consecinţă modularea expresiei genice. Activarea expresiei genice prin legarea la ADN la nivelul unor elemente responsive la CG (GRE) se numeşte *transactivare* şi este responsabilă de majoritatea efectelor adverse şi unele efecte antiinflamatoare. Prin activarea genei lipocortinei este sintetizată proteina care inhibă fosfolipaza A2, cu blocarea cascadei metabolice a acidului arahidonic.

Inhibarea expresiei genice sau *transrepresia* se datorează unor mecanisme complexe care includ legarea la nivel ADN (nGRE), creşterea transcrierii genei proteinei inhibitoare a NF-*k*B (I*k*B) şi mai ales antagonizarea unor importanţi factori de transcriere (NF-*k*B, AP-I, NF-AT, STAT etc). Astfel, sunt inhibate multe gene care codifică citokine proinflamatoare (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNFα, IFNγ), molecule de adeziune şi enzime. Inducerea apoptozei unor celule imune activate implică de asemenea acţiunea asupra unor factori de transcriere (NF-*k*B etc). Prin interacţiune cu componentele C-*fos* şi C-*jun* ale genei AP-1 inhibă expresia genei

colagenazei. Cuplarea la elementele de răspuns negativ de la nivelul ADN determină represia genelor stromelizinei, alfa-fetoproteinei etc.

Farmacoterapie

Cu toate efectele adverse cunoscute, inclusiv Cushing iatrogen, corticoizii sistemici sunt folosiţi pentru tratamentul multor boli autoimune sistemice, pentru controlul reacţiilor de respingere a grefei (la pacienţii cu transplant), cât şi în reacţia grefă contra gazdă în cazul transplantului de măduvă osoasă hematogenă.

➢ Glucocorticoizii sunt folosiţi în combinaţie cu alte imunosupresive în *prevenirea şi tratamentul rejetului organului transplantat.*

- Sunt utilizaţi în toate etapele terapeutice ale transplantului de organ, intrând în componenţa diferitelor protocoale imunosupresive pentru inducerea stării de toleranţă imunologică a organului transplantat, întreţinerea precoce şi tardivă a acestei stări, tratamentul rejetului acut.
- Protocoalele imunosupresive sunt diferite în funcţie de gradul de risc de rejet al pacientului. Riscul este dependent de compatibilitatea HLA dintre donator şi receptor, tipul de donator (viu sau în moarte cerebrală), existenţa şi titrul anticorpilor citotoxici.
- În protocoalele de inducţie, glucocorticoizii sunt utilizaţi iniţial în doze mari, în administrare i.v. (exemplu, metilprednisolon 250 - 500 - 1000 mg o dată), scăzând apoi progresiv dozele şi trecându-se la administrarea *per os* în perioada de întreţinere. In transplantul renal, în faza de inducţie metilprednisolonul se administrează 500 mg i.v. intraoperator, 500 mg i.v. în ziua I, 250 mg i.v. în ziua a II-a, 125 mg i.v. în ziua a III-a, iar din ziua a IV-a se introduce prednison *per os*, 30 mg/zi. In transplantul hepatic se administrează metilprednisolon i.v. 1 g intraoperator, 200 mg în I zi, 160 mg iv în a II-a zi, apoi doza se scade treptat până la 20 mg/zi.
- Imunosupresia de bază (medicaţia de întreţinere) previne activarea celulară şi producerea şi eliberarea de mediatori. Ea se realizează prin administrarea glucocorticoizilor în doze mici (metilprednisolon sau prednison 5-10 mg/zi) *per os*, durată de timp prelungită. Întreruperea tratamentului glucocorticoid este posibilă după obţinerea toleranţei imunologice. Momentul întreruperii corticoterapiei este plasat în intervalul 1 lună până la peste 1 an.
- Tratamentul rejetului acut de organ include glucocorticoizi în doze mari, i.v. (terapia "puls"). In rejetul acut de rinichi se poate administra metilprednisolon i.v., 1g/zi, 3 zile sau 500 mg/zi, 5 zile. În tratamentul rejetului acut hepatic se poate utiliza metilprednisolon i.v. 1 g/zi, 3 zile.

Glucocorticoizii sunt folosiţi şi în transplantul de măduvă osoasă hematogenă, de cord sau de alte organe, în diferite protocoale terapeutice.

Protocoalele terapeutice utilizate în transplantul de organe şi ţesuturi asociază corticosteroizii cu alte imunosupresoare: ciclosporină, tacrolimus, micofenolat mofetil, azatioprină, anticorpi monoclonali etc.

➢ *Bolile autoimune* beneficiază de terapia cu glucocorticoizi, în special pentru efectul lor imunosupresiv, dar în unele situaţii, la doze adecvate, pentru efectul lor antiinflamator. Corticosteroizii sistemici pot fi utili în: artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic, polimiozita şi dermatomiozita, vasculitele sistemice, colita ulcerativă şi boala Crohn (enterita regională), afecţiuni autoimune oculare, boli hematologice autoimune (anemie hemolitică imună, purpură trombocitopenică idiopatică etc), scleroza multiplă, miastenia gravis etc.

➢ *Bolile alergice* necesită în anumite situaţii corticoterapie sistemică, fiind necesară diferenţierea efectelor imunosupresive de cele antiinflamatoare. În astmul bronşic persistent, corticosteroizii inhalatori sunt folosiţi în toate formele de severitate, pentru efectul lor antiinflamator. Avantaje: eficienţă ridicată la doze mici, efecte secundare reduse. Preparatele farmaceutice cu corticoizi inhalatori se prezintă ca aerosoli presurizaţi dozaţi sau pulberi uscate: beclometazonă dipropionat (0,5-2 mg/zi), fluticazonă propionat, budesonid, triamcinolon acetonid, flunisolid. Corticosteroizii sistemici sunt utilizaţi în exacerbările acute severe şi formele persistente severe. Alte afecţiuni alergice în care sunt indicaţi glucocorticoizii sistemici sunt: şocul anafilactic, urticaria acută severă, angioedemul, boala serului şi sindroamele de tip boala serului, dermatita atopică severă etc. În rinite alergice corticosteroizii cu efect antiinflamator sunt preferaţi topic intranazal, iar în conjunctivitele alergice severe corticoizii topici oculari sunt administraţi numai la indicaţia oftalmologică de specialitate.

Farmacografie

- *Corticoterapia sistemică*

Pentru determinarea regimului de doze ce urmează a fi folosit se ţine cont de severitatea bolii, cantitatea de medicament necesară pentru obţinerea efectului dorit, durata tratamentului.

Terapia cu glucocorticoizi sistemici cu o durată mai mică de 10 zile se poate întrerupe brusc. Administrarea este preferabil să se facă în doză unică matinală (la ora 8 dimineaţa).

Terapia de lungă durată se poate întrerupe prin scăderea dozei cu 10%, în trepte, la 10 zile interval. Administrarea injectabilă trebuie considerată ca o soluţie de ultimă instanţă. Administrarea i.v. se face în mai multe moduri: puls-terapia ce implică, de exemplu, administrarea de metilprednisolon i.v. în doze mari, câteva zile (1 g pe priză, 3-4 zile succesive); se repetă după o săptămână. Minipuls-terapia presupune administrarea metilprednisolonului 250 mg pe zi, câteva zile succesiv. Preparatele retard administrate i.m. se folosesc rareori. Se evită preparate cortizonice cu T1/2 lung. In terapia de lungă de durată se monitorizează: greutatea corporală, ingestia-excreţia de lichide, TA, statusul psihic, potasemia, glicemia, coagulabilitatea sângelui etc.

In funcţie de forma clinică de boală şi stadiul de evoluţie, posologia iniţială orală a prednisonului variază de la doze mici, 5-15 mg/zi, la doze medii, 15-40 mg/zi şi doze mari, peste 40 mg/zi. Modul de administrare este de obicei zilnic, ulterior altern/intermitent. Trebuie avute în vedere efectele supresive asupra axului hormonal hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian în cazul corticoterapiei prelungite, când întreruperea bruscă a tratamentului nu este recomandată. Reducerea dozelor se realizează în două modalităţi: scăderea în trepte constante sau cu o cotă procentuală din doza dată. În cazul tratamentelor prelungite este necesară monitorizarea funcţiei axului hormonal.

- *Corticoterapia topică*

Corticosteroizii topici sunt utilizaţi pentru efectele lor potente antiinflamatoare. Dermatocorticoizii sunt incorporaţi în unguente, creme, loţiuni, şi se adresează în special dermatitelor alergice şi cu componentă autoimună. Corticosteroizii topici pentru mucoasa respiratorie sunt fie topici intranazali (pentru tratamentul rinitelor) sau inhalatori (pentru tratamentul astmului bronşic). Corticosteroizii topici oculari au indicaţie strictă oftalmologică datorită riscurilor efectelor adverse locale. Corticoizii topici în clisme sunt utili în colita ulcerativă.

Farmacotoxicologie

- deprimarea axului hormonal hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal cu insuficienţă corticosuprarenală,
- susceptibilitatea crescută la infecţii,
- ulcer gastroduodenal, osteoporoză, necroză aseptică a capului femural, miopatie, întârzierea creşterii la copil, tulburări psihice, diabet steroidian, HTA, edeme, cataractă, atrofie cutanată, telangiectazii, creştere ponderală, obezitate faciotronculară cu aspect cushingoid etc;
- administrarea rapidă i.v. a unor doze mari de glucocorticoid poate determina colaps cardiovascular;
- aplicarea pe suprafeţe cutanate mari, timp îndelungat, mai ales la copii, poate genera efectele adverse sistemice enumerate mai sus.

Având în vedere aceste aspecte în transplantul de organ s-a ridicat problema imunosupresiei de întreţinere fără corticosteroizi.

Farmacoepidemiologie

Glucocorticoizii se administrează cu prudenţă la pacienţi cu ulcer peptic, insuficienţă cardiacă, hipertensiune arterială, infecţii, psihoze, diabet, osteoporoză, glaucom, infecţii virale.

3.1.3. Agenţi care blochează specific funcţia limfocitelor T

3.1.3.1. Inhibitori ai calcineurinei

CICLOSPORINA (Ciclosporina A)

Ciclosporina este un metabolit fungic produs de *Tolypocladium inflatum*. Este un polipeptid ciclic (11 aminoacizi), liposolubil, cu structură complexă.

Are proprietăţi imunosupresoare, mai ales asupra imunităţii celulare. Nu este un citotoxic general de tipul chimioterapicelor anticanceroase.

Ciclosporina intervine într-un stadiu precoce al stimulării antigenice a limfocitelor, în momentul imunizării. Sunt inhibate preferenţial limfocitele T, mai ales celulele Th, aflate în fazele G_0 şi G_1 ale ciclului celular. Împiedicarea activării limfocitelor T se datorează, în principal, inhibării producerii IL-2 de către celulele Th.

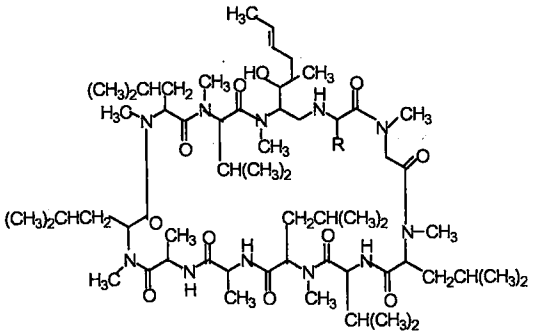


Fig. XIV.1. Structura chimică a ciclosporinei

Mecanism de acţiune Ciclosporina pătrunde în celulă, formează un complex cu un receptor citosolic specific, ciclofilina. Complexul se leagă şi **inhibă calcineurina** cu activitate serin/treonin fosfatazică. În consecinţă, calcineurina nu mai defosforilează componenta citoplasmatică a factorului nuclear de activare a celulelor T (NF-ATc), fiind împiedicată translocarea NF-ATc în nucleu şi legarea acestuia la componenta nucleară a factorului nuclear de activare a celulelor T (NF-ATn). In mod normal complexul NF-ATc-NF-ATn se leagă de promotorul genei pentru IL-2 şi iniţiază producerea de IL-2, necesară pentru proliferarea şi maturarea celulelor T. Ciclosporina diminuează producerea IL-2 şi proliferarea limfocitelor T. Eficienţa ciclosporinei se datorează inhibării reversibile şi specifice a limfocitelor în faza G_0 sau G_1 a ciclului celular. Ţinta principală este reprezentată de limfocitele Th1, dar şi de cele Tsupresoare. În plus, prin scăderea sintezei de IFNγ este inhibată activarea macrofagelor. Ciclosporina creşte expresia TGF-β (transforming growth factor β) care are, de asemenea, influenţe inhibitoare în producerea de IL-2 şi în proliferarea limfocitelor. Indirect, prin inhibiţia IL-2 inhibă sinteza de M-CSF (macrophage colony-stimuling factor), factor necesar pentru supravieţuirea, proliferarea şi diferenţierea celulelor din linia monocite/macrofage. Produce creşterea concentraţiei adenozinei în celulele T printr-un mecanism care implică inhibiţia adenozinkinazei. Ciclosporina interacţionează cu calmodulina, poate altera producţia de NO, endoteline, fenomene ce pot fi responsabile de unele reacţii adverse renale şi cardiovasculare.

Fcin. Ciclosporina se absoarbe variabil după administrarea orală. Se leagă 93% de proteinele plasmatice, restul de elementele figurate, mai ales de hematii. Se distribuie larg în organism. Se metabolizează în ficat prin sistemul citocromului P450, prin reacţii de hidroxilare şi N-demetilare. Se elimină predominant pe cale biliară. Ciclosporina se elimină în lapte.

Fter. şi Fgraf.

Ciclosporina se administrează oral în soluţie, capsule gelatinoase, microemulsii sau în perfuzii i.v. In bolile autoimune dozele sunt de 3 – 5 mg/kg/zi, oral.

Ciclosporina se utilizează la bolnavii cu transplant de organ (rinichi, cord, cord-plămân, ficat, pancreas) sau de măduvă osoasă, pentru prevenirea rejetului organelor transplantate sau a reacţiei grefă contra gazdă, şi la cei cu afecţiuni autoimune (artrită reumatoidă, glomerulonefrită, sindrom nefrotic, boală Crohn, anemie aplastică, psoriazis şi dermatită atopică forme severe, diabet juvenil insulino-dependent cu reacţie autoimună faţă de celulele beta-pancreatice).

Ftox. Ciclosporina este un medicament dificil de manevrat terapeutic. Deşi nu este mielotoxică, poate produce nefrotoxicitate importantă, hiperlipemie, hipertensiune arterială, hepatotoxicitate, hirsutism, hipertrofie gingivală, tremor, hipomagneziemie, hiperpotasemie. Creşte riscul de infecţii şi limfoame maligne. Risc de reacţii sistemice de tip anafilactic la administrare i.v., datorită excipientului ulei de ricin polioxietilat.

Interacţiuni medicamentoase

- creşterea ciclosporinemiei la asocierea cu macrolide (eritromicină, claritromicină, josamicină), antifungice imidazolice (ketoconazol, fluconazol, itraconazol), metilprednisolon în doze mari, suc de grepfrut (nu şi de portocale), unele calciu blocante, antivirale antiprotează HIV(ritonavir),
- scăderea concentraţiei plasmatice a ciclosporinei prin barbiturice, fenobarbital, fenitoină, rifampicină, carbamazepină, sunătoarea,
- efect aditiv în cazul nefrotoxicităţii la asocierea cu antibiotice aminoglicozide, amfotericină B, antiinflamatoare nesteroidiene, chinolone, sulfonamide; risc crescut de miopatie cu statinele, de hipertrofie gingivală cu nifedipina, de hiperpotasemie cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, antagonişti ai receptorilor de angiotensină, diuretice care economisesc potasiu.

TACROLIMUS(FK 506)

Tacrolimus (FK506) este o macrolidă produsă de *Streptomyces tzukubaensis*. Proprietăţile **imunodepresive sunt mai puternice** decât cele ale ciclosporinei.

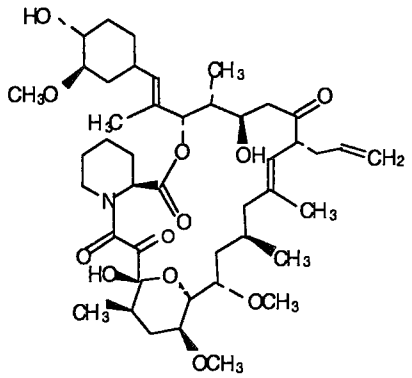


Fig. XIV.2. Structura chimică a imunosupresorului tacrolimus

Mecanism de acţiune

Inhibă producerea IL-2 de către celulele T asemănător ciclosporinei. După ce tacrolimus formează cu FKBP-12 (macrofilina-12) un complex se leagă la calcineurină şi **inhibă calcineurina**. Astfel inhibă activitatea serin-treonin fosfatazei dependente de calciu, necesară

activării factorului de transcriere specific celulelor T. Este blocată activitatea componentei citoplasmatice a factorului nuclear de activare a celulelor T (NF-ATc) şi, asemănător ciclosporinei, scade sinteza IL-2 şi a altor limfokine, cu inhibarea activării celulelor T.

Fcin. Tacrolimus se administrează oral sau i.v. Biodisponibilitatea orală este între 5 şi 67%. Se leagă cca 80% de proteinele plasmatice. Se metabolizează hepatic prin CYP3A. T1/2 plasmatic este de aproximativ 9 – 12 ore.

Fter. şi Fgrafie Tacrolimus este de 10 – 100 ori mai potent decât ciclosporina în inhibarea răspunsului imun. El este folosit ca medicaţie imunosupresoare primară pentru profilaxia rejetului de alogrefă la pacienţii cu transplant (transplant hepatic, renal, cord-pulmon), în unele afecţiuni autoimune refractare sau dermatita atopică severă. Se administrează oral sau în perfuzie i.v. strict de către medicul specialist. In aplicare topică este folosit în dermatita atopică.

Ftox. Efectele adverse sunt asemănătoare ciclosporinei, dar hipertrofia gingivală şi hirsutisul sunt mai rare. Efectele adverse mai importante sunt:

- nefrotoxicitate, chiar insuficienţă renală,
- efect diabetogen cu hiperglicemie, hiper/hipopotasemie, hipomagneziemie,
- neurotoxicitate (tremor, cefalee, fotofobie, parestezii, convulsii),
- insomnie, anxietate, depresie,
- prurit, febră, anafilaxie,
- greaţă, vomă, anorexie, durei abdominale, diaree,
- anemie hemolitică sau aplastică, leucocitoză, leucopenie,
- afectare hepatică, ascită, pleurezie, pericardită,
- hipertensiune, angină, tahicardie, aritmii, cardiomiopatie,
- risc crescut de infecţii oportuniste şi neoplazii etc.

Interacţiuni medicamentoase

Prezintă interacţiuni medicamentoase cu medicamente inductoare şi inhibitoare enzimatic. Macrolidele pot creşte nivelul plasmatic al tacrolimusului şi pot determina hiperkalemie şi insuficienţă renală.

Nu se asociază cu ciclosporina datorită creşterii nefrotoxicităţii.

PIMECROLIMUS (SDZ ASM 981)

Derivatul de ascomicină denumit **pimecrolimus** este o macrolidă din fungul *Streptomyces hygroscopicus var. ascomyceticus*, utilizat ca medicament imunosupresiv topic nesteroidian sub formă de cremă 1% în tratamentul dermatitei atopice uşoare-moderate la copil şi adult. Mecanismul de acţiune este asemănător tacrolimusului, cu legare de macrofilina-12 (FKBP-12), inhibarea fosfatazei dependente de calcineurină, cu inhibarea activării celulelor T şi blocarea transcrierii citokinelor. Deoarece se absoarbe minim în circulaţie, profilul de siguranţă al pimecrolimusului aplicat topic cutanat este optim.

SIROLIMUS (Rapamicina)

Sirolimus (rapamicina sau rapamune) este o lactonă macrociclică produsă de *Streptomyces higroscopicus*, asemănătoare structural cu tacrolimus, utilizată iniţial ca antifungic şi antitumoral.

Mecanism de acţiune

Deşi sirolimus şi tacrolimus se leagă de imunofilina FKBP12, efectul molecular al sirolimusului este distinct de efectul bazat pe calcineurină al ciclosporinei şi tacrolimusului. Sirolimus nu blochează sinteza de interleukine de către limfocitele T activate, dar blochează răspunsul acestor celule la citokine prin inhibarea diferitelor căi de transducţie a semnalului mediat de citokine. După ce se leagă de FKBP12, complexul sirolimus-FKBP12 **blochează activitatea mTOR** (mammalian target of rapamicin), o proteinkinază cheie. Astfel se inhibă o

serie de căi biochimice necesare trecerii din faza G_1 în faza S a ciclului celular. Blocarea mTOR afectează activitatea unei proteinkinaze de 70-kD, p70S6K, necesară activării proteinei ribozomale S6. În plus blocarea mTOR previne activarea unei serin-treonin kinaze p34 cdc2 dependentă de ciclina E, care controlează faza G_1 a ciclului celular şi eliminarea $p27^{kip}$, care este un factor reglator negativ pentru kinaza dependentă de ciclină şi de formare a factorului de iniţiere eucariotic (eIF-4F). Astfel sirolimus **blochează progresia limfocitelor T din faza G_1 în faza S** a ciclului celular. Se împiedică proliferarea clonală a LyT. Mai mult, este un inhibitor puternic al proliferării Ly B şi al producerii de imunoglobuline.

Fcin. Se absoarbe rapid digestiv, dar se administrează şi i.v. Se metabolizează hepatic prin citocromul P450 izoforma CYP3A4 şi este transportat prin glicoproteina P. Metaboliţii se elimină predominant prin fecale.

Fdin. Sirolimus inhibă activarea şi proliferarea limfocitelor T ca răspuns la stimularea cu Ag şi citokine (IL-2, IL-4, IL-15) şi producţia de Ac. Are efecte favorabile pentru profilaxia episoadelor acute de rejet ale alogrefelor renale, iniţial în asociere cu un inhibitor al calcineurinei şi un glucocorticoid. Administrarea sirolimusului în transplantul hepatic poate fi asociată cu creşterea riscului de tromboză de arteră hepatică.

Fter. şi Fgrafie. Se administrază oral pentru profilaxia rejetului de organ în doză de 2 mg o dată pe zi (ajustată după concentraţiile plasmatice) în combinaţie cu ciclosporina (la 4 ore după aceasta) şi corticoterapie.

Poate avea efecte favorabile în asociere cu ciclosporina în psoriazis şi uveoretinită.

Ftox. RA :

- hipercolesterolemie şi hipertrigliceridemie (frecvent),
- trombocitopenie şi mai rar anemie, leucopenie,
- risc crescut de pneumonie interstiţială şi alte infecţii, de limfoame,
- hipertensiune, artralgii, acnee, rash, insomnie, tremor etc.

Interacţiuni medicamentoase

- ciclosporina creşte concentraţia sirolimus prin inhibiţie enzimatică hepatică, şi a glicoproteinei P în peretele intestinal,
- funcţia renală este mai mult alterată la asocierea sirolimus – ciclosporină,
- ketoconazolul şi diltiazemul cresc concentraţia sirolimus prin inhibarea CYP450, iar rifampicina scade concentraţia prin inducţia CYP450, nu se administrază cu suc de grepfrut.

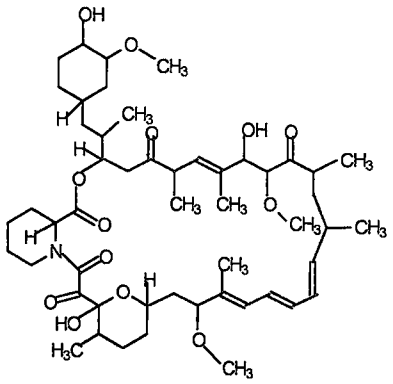


Fig. XIV.3. Structura chimică a imunosupresorului sirolimus

3.1.3.2. Blocanţi ai sintezei nucleotidelor

3.1.3.2.1. Inhibitori ai sintezei de novo a purinelor

MICOFENOLAT MOFETIL

Micofenolat mofetil (MFM) este esterul 2-morfolinoetil al acidului micofenolic (AMF). Deşi AMF, produs de specii fungice *Penicillium*, a fost izolat în urmă cu peste o sută de ani, capacitatea imunosupresivă a fost recunoscută mult mai târziu. MFM este un promedicament metabolizat hepatic prin hidroliză în AMF, metabolitul activ.

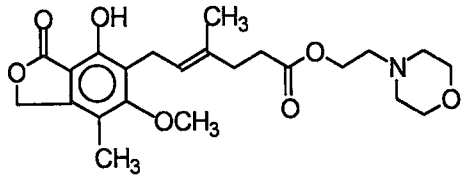


Fig. XIV.4. Structura chimică a imunosupresorului micofenolat mofetil

Mecanism de acţiune

MFM este un inhibitor potent al proliferării limfocitare. Acţiunea sa la nivel molecular constă în inhibarea de către AMF a căii de sinteză *de novo* a purinelor, de care sunt dependente selectiv limfocitele T şi B. În această cale 5-fosforibozil-1-pirofosfatul (PRPP) este convertit în inozin monofosfat (IMP) care este transformat în xantozin monofosfat (XMP) sub acţiunea inozin monofosfat dehidrogenazei (IMPDH), iar XMP în guanozin monofosfat (GMP), apoi GDP şi dGTP necesar sintezei ADN. Inhibarea IMPDH duce la depleţia rezervelor de nucleotide guanozinice şi la un exces relativ al celor adenozinice cu inhibarea prin feedback a PRPP sintetazei şi a ribonucleotid reductazei, cu blocarea sintezei purinelor. Alte celule utilizează calea de salvare în care GMP este obţinut din guanină sub acţiunea hipoxantin-guanin fosforiboziltransferazei (HGPRT).

Astfel, prin **inhibarea IMPDH** cu blocarea producţiei de nucleotide guanozinice necesare sintezei ADN, AMF **inhibă proliferarea limfocitelor** T şi B, previne producerea de Ac de către limfocitele B activate policlonal şi previne formarea de limfocite T citotoxice. AMF inhibă potent, selectiv, reversibil şi necompetitiv IMPDH tipul I şi II, afinitatea de legare fiind mai mare pentru tipul II, up-reglat în limfocitele activate.

Deficitul de nucleotide guanozinice indus de AMF **previne glicozilarea moleculelor de adeziune** implicate în aderarea limfocitelor la endoteliu şi recrutarea lor pentru infiltratul din reacţiile imune de respingere a alogrefelor.

Fcin. După absorbţia digestivă sau administrarea i.v. MFM este rapid metabolizat în AMF, care apoi este convertit într-un glucuronid fenolic inactiv, excretat urinar. T1/2 este de 2,3 –9,6 ore.

Fdin. Studiile clinice au remarcat reducerea incidenţei şi severităţii episoadelor de rejet acut în cazul transplantului renal, cardiac şi hepatic, cu o serie de efecte favorabile asupra supravieţuirii pacienţilor şi a grefelor.

Fter. şi Fgrafie Micofenolat mofetilul este **indicat** pentru profilaxia rejetului grefei de organ şi se utilizează în asociere cu glucocorticoizii şi un inhibitor al calcineurinei în doză de 1-1,5 g de 2 ori pe zi oral sau i.v. La copii şi adolescenţi doza este de 600 mg/m^2 de 2 ori pe zi.

Ftox. Efectele adverse sunt dependente de doză. Dintre cele gastrointestinale uşoare pot fi menţionate: greaţa, voma, diareea. Cele mai severe au incidenţă mai scăzută (colestază, gastrită hemoragică, pancreatită etc). Au fost raportate efecte mielosupresive (anemie, leucopenie, trombocitopenie), limfoame şi tumori cutanate non-melanomice, reacţii alergice. Micofenolatul mofetil este considerat un medicament lipsit de nefrotoxicitate sau efecte mutagene.

Interacţiuni medicamentoase

La asocierea cu ciclosporina şi prednisonul efectele adverse se manifestă prin diaree, vărsături, creşterea transaminazelor hepatice şi creşterea incidenţei infecţiilor cu virus citomegalic. La asocierea micofenolat mofetilului cu globulină antilimfocite, ciclosporină şi prednison se reduce incidenţa rejetului acut de organ în transplant de rinichi la adult şi copil.

MFM creşte concentraţia plasmatică a aciclovirului, valaciclovirului, ganciclovirului la asociere datorită competiţiei cu metabolitul său la nivelul secreţiei tubulare.

Fepid. Nu se administrează concomitent cu antiacide sau colestiramină deoarece acestea scad absorbţia orală a imunosupresorului, nici cu clozapina datorită riscului de agranulocitoză.

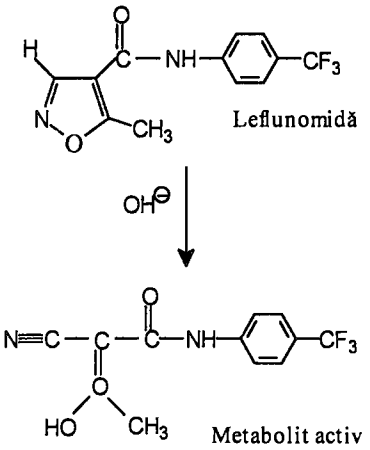
MIZORIBINA

Mizoribina este un alt inhibitor puternic al IMPDH, un analog nucleozidic ce inhibă sinteza de purine.

Mizoribina este fosforilată în celule la 5P-mizoribină, care este un compus activ. S-a dovedit eficientă în transplantul renal în combinaţie cu ciclosporina.

3.1.3.2.2. Inhibitori ai biosintezei de novo a pirimidinelor

LEFLUNOMIDA



Leflunomidă

Metabolit activ

Fig. XIV.5. Structura chimică a leflunomidei şi a metabolitului său activ

Leflunomida este un derivat de izoxazol.

Deşi activitatea imunosupresivă şi antiinflamatoare a leflunomidei este cunoscută din 1978, modul de acţiune nu a fost clarificat până în 1995.

Mecanism de acţiune. Leflunomida sau mai precis metabolitul său activ, acţionează ca **inhibitor al dihidro-orotat dehidrogenazei (DHODH), cu blocarea sintezei *de novo* a pirimidinei.** Celule, precum limfocitele T activate, utilizează cu predilecţie această cale metabolică şi în prezenţa leflunomidei este blocată proliferarea. Secundar, leflunomida **inhibă interleukina-2 şi TGF-alfa, împiedicând proliferarea limfocitelor T şi B şi producţia de anticorpi.**

Fdin. Are efecte terapeutice favorabile în artrita reumatoidă: ameliorează funcţionalitatea articulară, mai rapid decât metotrexatul sau sulfasalazina.

Fcin. Se absoarbe rapid şi complet din intestin. Se leagă de proteinele plasmatice în proporţie de 99,5%. Are un T1/2 lung de cca 15 zile. Metabolitul activ al leflunomidei are un timp de înjumătăţire lung, cuprins între 7 şi 28 zile, iar nivelurile plasmatice pot rămâne peste 0,02 mg/l o perioadă îndelungată după încetarea tratamentului. Se excretă prin bilă şi intră în circuit enterohepatic,

Fter., Fgrafie. Leflunomida **se administrează în artrita reumatoidă** la pacienţi peste 18 ani în doză de 20 mg/zi.

Ftox. Leflunomida este în general bine tolerată. S-au citat creşteri moderate ale presiunii sanguine, rash, ulceraţii bucale şi în porţiunea superioară gastrointestinală, dureri abdominale, alterarea testelor funcţionale hepatice, leucopenie, diaree, alopecie. Risc toxic asupra fătului în sarcină. Există şi riscul toxicităţii fetale mediate pe cale paternală.

Fepid., Contraindicaţii

- imunodepresie severă,
- deprimarea marcată a măduvei hematogene,
- infecţii grave,
- insuficienţă renală, insuficienţă hepatică, hipoproteinemie,
- sarcină, alăptare.

Interacţiuni medicamentoase

- colestiramina grăbeşte eliminarea din organism a leflunomidei prin întreruperea circuitului enterohepatic.

BREQUINAR

Asemănător altor agenţi antiproliferativi, brequinar a fost dezvoltat iniţial ca agent antitumoral. Este un derivat difluoroquinolonic al acidului carboxilic.

Mecanism de acţiune Deşi brequinar manifestă efecte antitumorale printr-un larg şir de concentraţii, **efectele antilimfocite** se manifestă numai la concentraţii de 22 - 185 nmol/l. Brequinar **inhibă necompetitiv DHODH** care converteşte dihidro-orotatul în acid orotic. Această conversie este critică pentru formarea uridinei şi citidinei, ambele fiind necesare sintezei ADN şi ARN.

Fdin. Pe modele experimentale la animal brequinar are o acţiune bună în blocarea rejetului alogrefei.

Fcin. Brequinar este solubil în apă, are o biodisponibilitate orală de 90%. Se metabolizează în ficat prin sistemul oxidazic al citocromului P450 şi se excretă în principal prin fecale (66%) şi prin urină. Are un T1/2 plasmatic lung.

Fter. Brequinar asociat cu ciclosporina şi/sau sirolimus sunt sinergice, prelungind supravieţuirea grefei de organ.

In prezent se apreciază eficacitatea brequinar la pacienţi cu cancer.

Ftox. S-au înregistrat unele efecte adverse: tulburări digestive, creşterea transaminazelor, trombocitopenie, flebită, dermatită.

Fepid. Deşi substanţa este cunoscută ca un medicament imunosupresor şi previne rejetul alogrefei la animal, utilizarea în clinică este limitată de efectele adverse la nivelul măduvei hematogene şi tractului gastrointestinal.

3.1.4. Analogi structurali, antimetaboliţi şi alţi agenţi imunosupresori citotoxici

AZATIOPRINA

Azatioprina este un derivat imidazolic al 6-mercaptopurinei care desface lent în organism mercaptopurina şi un compus imidazolic.

Azatioprina **inhibă la doze mici inducerea răspunsului limfocitar, împiedicând formarea de celule citotoxice şi de celule formatoare de anticorpi.**

Mecanism de acţiune

Azatioprina şi 6-mercaptopurina sunt considerate **inhibitori** de primă generaţie ai **sintezei purinei**, funcţionând ca **analogi structurali sau antimetaboliţi.**

Azatioprina este **promedicamentul 6-mercaptopurinei.** Aceasta din urmă este metabolizată la **6-tioinozimonofosfat, analog al inozinmonofosfatului** fiziologic. Nucleotidul purinic atipic rezultat **inhibă formarea adenin guanin nucleotizilor.** Consecutiv este inhibată sinteza ADN şi ARN, cu blocarea proliferării limfocitelor. De asemenea este inhibată şi o etapă mai timpurie în sinteza purinelor şi anume reacţia de transformare a fosforibozilpirofosfatului cu glutamină în fosforibozilamină. 6-Tioinozin monofosfatul inhibă enzimele cheie în calea sintezei *de novo* a purinelor (AMP şi GMP). Un alt metabolit este încorporat direct în ADN, cu inhibiţia translaţiei genei. Deşi azatioprina este strâns legată structural şi metabolic de 6-mercaptopurină, în imunosupresie indicele terapeutic este superior pentru azatioprină, fiind asemănător glucocorticosteroizilor. Cu toate că este convertită în metabolitul activ 6-mercaptopurină are şi alte proprietăţi care o diferenţiază subtil de aceasta. In producerea efectelor terapeutice şi toxice nu este bine definit rolul precis al încorporării în ADN versus inhibiţia enzimei.

Imunosupresia se produce prin interferarea cu metabolismul acidului nucleic în etapa de proliferare celulară ca urmare a stimulării antigenice.

Fcin. Azatioprina se absoarbe bine pe cale digestivă şi este metabolizată iniţial în mercaptopurină, iar prin xantinoxidază la acid 6-tiouric, care se elimină renal. Mici cantităţi de medicament nemodificat se elimină prin urină. Pacienţii care sunt trataţi asociat cu alopurinol trebuie să li se reducă doza de azatioprină la 1/4 sau 1/3 din doza obişnuită pentru a preveni efectele toxice. Xantinoxidaza, enzimă importantă în catabolismul metaboliţilor azatioprinei este blocată de alopurinol.

Fter., Fgraf. Pentru acţiunile imunosupresoare intense şi prelungite azatioprina se indică în:

- menţinerea alogrefei renale, cât şi în transplantul altor ţesuturi şi organe;
- boli autoimune: lupus eritematos sistemic cu componentă renală, artrită reumatoidă, purpură trombocitopenică idiopatică, anemie hemolitică autoimună, hepatită cronică activă, ciroză biliară primară, sclerodermie, dermatomiozită, periarterită nodoasă, boala Behçet, sindrom nefrotic, pemfigus bulos şi vulgar, boli inflamatorii ale intestinului, miastenie gravis, scleroză multiplă.

Azatioprina reprezintă o alternativă în formele grave ale acestor boli, care nu răspund la glucocorticoizi sau care necesită doze prea mari.

Se administrează 1,25 – 2,5 mg/kg/zi *per os.*

Azatioprina a fost folosită ca imunosupresor de cca 50 de ani, dar astăzi este înlocuită cu a doua generaţie de inhibitori *de novo* ai sintezei purinelor, mai specifici, ca micofenolat mofetil şi mizoribina.

Ftox.

- leucopenie mai ales, dar şi anemie, trombocitopenie, tulburări de coagulare etc; aceste efecte se accentuează la asocierea cu alte substanţe mielosupresive sau cu inhibitori ai enzimei de conversie,
- creşte susceptibilitătea la infecţii, creşte riscul de neoplazie.

MERCAPTOPURINA (6-mercaptopurina)

Este un analog al hipoxantinei. După metabolizare în ribonucleotid –tioinozinmonofosfat, analog al IMP fiziologic inhibă formarea adenin guanin nucleotizilor. Prin inhibarea fosforibozilpirofosfat amidotransferazei inhibă prima fază a sintezei *de novo* a purinelor. Impiedică sinteza acizilor nucleici în celule care proliferează. In plus, tioIMP se încorporează în acizii nucleici, modificându-le funcţia.

Fter. Ca **imunosupresor se utilizează** în anemia hemolitică autoimună, glomerulonefrite acute, purpură trombocitopenică idiopatică, forme corticodependente ale bolii Crohn.

Ftox. Efecte adverse: depresie medulară, necroză hepatică, icter, ulceraţii intestinale, anorexie, greaţă, vomă, diaree, leziuni renale, hiperuricemie cu hiperuricozurie.

Se evită în primele luni de sarcină.

Alte medicamente antiproliferative şi citotoxice

Mulţi dintre agenţii citotoxici şi antimetaboliţi folosiţi ca terapie anticanceroasă sunt şi imunosupresivi prin acţiunea pe limfocite şi alte celule ale sistemului imun.

CICLOFOSFAMIDA

Inhibă proliferarea celulelor limfoide şi chiar distruge celulele limfoide proliferante. Acţiunea este **mai puternică asupra LyB,** ceeace explică de ce substanţa **inhibă iniţial formarea de anticorpi.** La nivelul LyT acţiunea se manifestă pregnant asupra **LyTs.** Determină o inhibiţie marcată a răspunsurilor imune mediate de IgG şi IgM. Ciclofosfamida acţionează prin metaboliţii citotoxici rezultaţi după metabolizarea hepatică de către enzimele citocromului P450. Aceşti metaboliţi activi **alchilează ADN-ul şi suprimă diviziunea celulară.**

Fter. Ciclofosfamida ca şi **clorambucilul** (un alt agent alchilant cu proprietăţi citotoxice, mai slab imunosupresor şi mai puţin toxic) sunt folosiţi în sindromul nefrotic la copil. Ciclofosfamida este larg folosită în lupusul eritematos sistemic sever şi mai rar în vasculite sistemice, anemie hemolitică autoimună etc. Ciclofosfamida se utilizează frecvent în transplantul de măduvă osoasă, precum şi în alte transplanturi, determinând o creştere a toleranţei faţă de grefă. Produce efecte adverse ca: leucopenie, cistită hemoragică, alopecie, cardiotoxicitate. Clorambucilul nu produce alopecie şi cistită hemoragică.

METOTREXAT

Este un **antagonist al acidului folic** care se leagă de dihidrofolat reductaza împiedicând sinteza formei reduse a acestuia. Nu se mai sintetizează timidilat, nucleotid purinic, **interferând ,** astfel, **sinteza ADN, ARN şi a proteinelor.**

Fter. Se utilizează ca imunosupresor în transplant de măduvă osoasă pentru profilaxia reacţiilor grefă contra gazdă, artrită reumatoidă, dermatomiozită, psoriazis şi artrită psoriazică, sindrom Reiter.

Ftox. Prezintă mielotoxicitate, hepatotoxicitate, tulburări digestive.

Fepid. Se contraindică în insuficienţa renală, în primele 6 luni de sarcină.

Alte citostatice folosite ca imunosupresoare în anumite boli imunologice sunt: **citarabina, vincristina** etc.

(Vezi şi la Secţiunea XV : Anticanceroase)

3.1.5. Imunosupresoare cu mecanisme de acţiune diferite

DEOXISPERGUALIN, derivaţi şi alţi compuşi

Spergualinul a fost izolat din *Bacillus laterosporus.* Este o peptidă solubilă în apă, iar prin dehidroxilare sintetică s-a obţinut **15-deoxispergualin.**

Fdin. Are proprietăţi **antibacteriene, antitumorale şi prin efecte imunosupresoare** inhibă rejetul alogrefei.

15-Deoxispergualin **inhibă moderat proliferarea mitogenă a celulelor T şi generarea de celule T citotoxice,** fără să afecteze producerea de IL-2. In plus, 15-deoxispergualin **inhibă funcţiile monocitelor şi macrofagelor de eliberare a enzimelor lizozomale, producere de superoxizi, up-reglare a antigenului MHC clasa II şi producere de IL-1.**

Un analog al 15-deoxispergualin, **metildeoxispergualin,** induce **apoptoza** în celulele cu diviziune rapidă.

Deşi mecanismul molecular nu este cunoscut s-a văzut că acest compus se **leagă specific de două proteine de şoc termic, Hsp70 şi Hsp90.**

Fter., Ftox. Se utilizează în tratamentul rejetului acut al transplantelor renale, rezistente la glucocorticoizi. Efecte adverse: parestezii la nivelul feţei, buzelor, limbii, toxicitate gastrointestinală şi supresia măduvei hematogene. Se administrează i.v. pentru scurt timp ceea ce limitează utilizarea largă în transplant.

FTY720 este un **derivat semisintetic al miriocinei (ISP-1),** un compus care a fost izolat din culturi de ciupercă *Isaria sinclairii.* Modificarea structurală a ISP-1 reduce efectele toxice.

ISP-1 (2-octadecil-2-amino-1,3-propandiol) este de 10 ori mai potent faţă de ciclosporină în inhibarea proliferării limfocitelor în MLC alogenice. In vivo este mai puternic decât ciclosporina în inhibiţia producerii de Ac, dependentă de celule T (de 10 ori) şi în inhibiţia producerii celulelor T citotoxice specific aloantigen (de 100 ori). FTY720, chiar la concentraţii mari nu mai are un efect atât de puternic în inhibarea proliferării celulelor MLC sau în inhibarea producţiei de IL-2 şi IL-3.

FTY720 induce **apoptoza celulelor T activate** de aloantigen specific. A doua ipoteză în acţiune se bazează pe **intensa limfopenie** obţinută experimental care susţine că substanţa **alterează "traficul " limfocitelor.** FTY720 poate produce o **modificare în expresia sau funcţiunea integrinei alfa4/beta7 şi a moleculelor de adeziune,** responsabile de **sechestrarea** limfocitelor în ţesutul lifoid.

La animal FTY720 prelungeşte supravieţuirea alogrefei de piele, alotransplantului de cord sau ficat, iar în combinaţie cu ciclosporina sau sirolimus creşte timpul de supravieţuire a alogrefelor de ficat, cord, rinichi. Substanţa a fost evaluată şi în boli autoimune obţinute experimental. La om rezultatele sunt în curs de evaluare.

1,25 Dihidroxivitamina D3 (calcitriol), forma activă a vitaminei D3 este un imunomodulator care interacţionează cu celulele T şi celulele prezentatoare de antigen. **Blochează NF-AT care mediază transcripţia IL-2.** *In vitro* analogi ai 1,25 dihidroxivitaminei D3 **inhibă proliferarea, diferenţierea şi activarea celulelor T.**

Activitatea imunosupresivă a calcitriolului şi derivaţilor în administrarea sistemică a fost demonstrată experimental la animal pe modele ale unor boli autoimune umane sau în transplant de organ. Totuşi, folosirea sistemică a calcitriolului este limitată de efectele adverse puternice asupra homeostaziei calciului. Analogii 1,25 Dihidroxivitaminei D3 au efecte sinergice puternice cu ciclosporina, tacrolimus, micofenolat mofetil şi leflunomida. In prezent utilizarea clinică este limitată de efectele asupra metabolismului osos şi calciului şi se încearcă să se obţină analogi cu efecte calcice mai reduse.

3.1.6. Imunosupresie specifică. Medicamente proteine

Medicamente bazate pe proteine ţintesc specific receptorii membranali ai celulei sau liganzii lor şi sunt anticorpi tipici sau derivaţi din molecula de anticorp. Aceşti agenţi sunt înalt selectivi şi au o potenţă mare. Alternativ, regiuni efectoare ale anticorpilor (exemplu porţiunea Fc) pot fuziona cu molecule biologic cunoscute într-o proteină fuzionată care ţinteşte receptorul cu neutralizarea sau dereglarea lui.

3.1.6.1. Anticorpi împotriva proteinelor imune

3.1.6.1.1. Anticorpi policlonali

Anticorpii policlonali sunt preparaţi prin imunizarea animalelor cu limfocite umane. Dacă sunt utilizate celule din timus se obţine globuline antitimocite (ATG), dacă sunt utilizate limfocite din sânge se obţin globuline antilimfocite (ALG).

ATG şi **ALG** sunt **preparate globulinice policlonale** care conţin anticorpi împotriva structurii membranei limfocitului şi sunt folosite ca imunosupresoare. Ele se obţin din ser de animal imunizat împotriva limfocitelor umane sau timocitelor, dar ambele conţin anticorpi puternici împotriva limfocitelor. Prin tehnologia de hibridizare se pot obţine astăzi anticorpi monoclonali.

Anticorpi antilimfocite acţionează primar pe limfocitele care circulă în sânge şi limfă. Prin continuarea administrării scad limfocitele din foliculii limfoizi, ca urmare scade hipersensibilitatea şi imunitatea celulară.

Globulinele antitimocite sunt gamaglobuline obţinute din serul de iepure sensibilizat cu timocite umane. Conţin anticorpi care se leagă de moleculele CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, CD44, CD45 şi molecule HLA clasa I şi II pe suprafaţa limfocitelor T umane. Anticorpii scad cantitatea de limfocitele T circulante prin citotoxicitate directă şi blochează funcţia limfocitelor rămase prin legare de molecule de pe suprafaţa celulei, implicate în reglarea funcţiei celulare.

Fter. Se utilizează în inducerea imunosupresiei şi tratamentul rejetului acut al transplantului de organ în asociere cu alte imunosupresoare, reacţii severe grefă contra gazdă sau pentru remisiuni în anemia aplastică. Anticorpii policlonali împotriva limfocitelor umane rămân eficace chiar după administrări repetate, dar organismul gazdă poate produce anticorpi împotriva acestor proteine străine.

Ftox. Efecte adverse: febră, guturai, hipotensiune, mai rar boala serului, glomerulonefrită, anafilaxie, durere şi eritem la locul de injectare, leucopenie. Acţiunea nu este selectivă pe celulele T putând produce şi trombocitopenie.

3.1.6.1.2. Anticorpi monoclonali murini antilimfocitari

Ac monoclonali de origine murină au specificitate faţă de antigenele de membrană specifice LyT, inclusiv a subsetului Th.

Anticorpii monoclonali antilimfocitari induc o stare corespunzătoare unei lipse selective de răspuns imun sau toleranţei imunologice, fără a distruge nediferenţiat toate celulele proliferative, aşa cum acţionează citotoxicele.

Anticorpi monoclonali se împart în:

- **anticorpi pan-T** care acţionează asupra tuturor limfocitelot T,
- anticorpi orientaţi **către subseturi specifice de celule T,**
- anticorpi reactivi în mod **selectiv cu Ag** ce acţionează pe subseturile LyT, la nivelul **ţintei răspunsului imun** adică la nivelul secvenţei de AA ale receptorului specific pentru Ag al clonelor limfocitare responsabile de afecţiunea autoimună (anticorpi anti-idiotip).

Muromonab este un Ac monoclonal murin anti-CD3 imunosupresor care **se leagă de CD3, componentă a complexului receptor pe suprafaţa celulelor T**, implicat în recunoaşterea semnalului Ag şi proliferarea celulară. Acest Ac determină internalizarea receptorului prevenind astfel recunoaşterea ulterioară a Ag. Astfel LyT sunt împiedicate să promoveze răspunsuri imune legate de rejetul grefei. Muromonab CD3 este folosit în episoadele acute de rejet, rezistente la glucocorticoizi, din transplantul renal.

Ftox. In primele zile poate să apară sindromul eliberării de citokine proinflamatorii, manifestat prin febră înaltă, guturai, cefalee, tremor, greaţă, vomă, diaree, dureri abdominale. Mai rar apar reacţii cutanate, cardiovasculare şi tulburări la nivelul SNC ca meningită aseptică. S-au descris, de asemenea rar, sindrom de "fugă capilară" cu edem pulmonar sever şi/sau cerebral, colaps cardiovascular, aritmii, stop cardiac, uneori cu o evoluţie fatală (se pare că TNFα este

cauza majoră a acestor efecte toxice) sau reacţii anafilactice. Utilizarea muromonabului este asociată şi cu o creştere a prevalenţei infecţiilor şi neoplasmelor limfoproliferative.

Ac specifici faţă de Ag CD4 sau CD8 inhibă reacţiile de respingere a transplantelor sau reacţiile imune din boli ca: lupus eritematos diseminat, artrită reumatoidă, scleroză multiplă. După tratament se produce o depleţie marcată a LyThCD4+ şi a monocitelor, se reduce densitatea moleculelor CD4 sau CD8 pe suprafaţa celulelor. La întrerupere apar recidive.

Al **doilea grup de Ac monoclonali imunosupresori** sunt orientaţi în mod specific faţă de anumiţi determinanţi antigenici prezenţi pe subseturi de LyT (activate, dar nu şi pe cele în repaus). **Ac monoclonali anti-Tac** fac parte din această categorie şi reacţionează cu peptidul p55 al receptorului IL-2. Ag Tac sunt exprimate pe limfocitele efectoare în boli autoimune, reacţii de respingere a alogrefelor de organ. Prin specificitatea lor pentru LyT activate, ei pot induce o imunosupresie selectivă, fără afectarea ulterioară a răspunsului sistemului imun la alte Ag.

3.1.6.1.3. Anticorpi monoclonali murini umanizaţi şi himerici

Prin inginerie genetică, Ac monoclonali murini au fost umanizaţi, ori s-au creat anticorpi monoclonali himerici. Inlocuirea din anticorpul monoclonal murin a unui fragment care conţine regiuni ce leagă Ag de şoarece cu un alt fragment cu structură IgG umană şi păstrarea fragmentului de Ac care are acţiune pe receptorii celulelor T a dus la crearea anticorpilor monoclonali himerici. Aceste preparate nu produc anticorpi de neutralizare şi deci utilizarea lor nu este limitată în timp. Ei determină imunomodulare fără toxicitatea întâlnită la anticorpi monoclonali anti-CD3 convenţionali. Anticorpii "umanizaţi" reprezintă o etapă superioară, deoarece doar zona de fixare din anticorp a antigenului (CDR – regiunea ce determină complementaritate) este de origine murină, tot restul moleculei fiind de origine umană.

Numărul de anticorpi monoclonali şi de proteine de fuziune care poate fi creat este nelimitat.

CD5 este exprimat pe 70% din LyT şi pe un subgrup de LyB, subgrup crescut adesea în bolile autoimune. Pe **Ac monoclonal anti-CD5 s-a ataşat o toxină** (realizând o imunotoxină). Prin ataşarea Ac de Ag membranal CD5 acesta pătrunde în celulă unde este eliberată toxina care omoară celula respectivă. S-a folosit în poliartrita reumatoidă, cu ameliorarea bolii. **Ac monoclonali anti-CD4 umanizaţi** s-au dovedit eficace în prevenirea rejetului grefelor şi în boli autoimune (lupus eritematos sistemic, diabet, artrită reumatoidă, scleroză multiplă).

Totuşi, în bolile autoimune, după întreruperea tratamentului, apar recidive. In tratamentul rejetului de organ rezultatele sunt mai bune deoarece răspunsul imun nedorit este realizat faţă de noi Ag introduse recent în organism de către grefă.

RITUXIMAB

Rituximab este un anticorp monoclonal himeric murin/uman care se leagă de molecule CD20 normale şi limfocite pre-B şi B normale şi maligne. În limfomul nehodgkinian cu celule B mecanismul de acţiune include liza mediată de complement, citotoxicitate dependentă de anticorpi şi apoptoza celulelor maligne ale limfomului.

Se utilizează în tratamentul limfoamelor foliculare avansate rezistente la chimioterapie şi al limfoamelor nehodgkiniene difuze cu celule mari B. Precauţie la pacienţii sub tratament chimioterapic cardiotoxic sau cu antecedente de afecţiumi cardiovasculare. Efectele adverse sunt multiple.

ALEMTUZUMAB

Alemtuzumab este Ac monoclonal IgG1-k umanizat recombinant anti-CD52. CD52 este o glicoproteină exprimată pe suprafaţa marii majorităţi a limfocitelor T şi B normale şi maligne, a multor monocite, macrofage şi celule NK şi pe o subpopulaţie de granulocite. Alemtuzumabul produce liza celulelor leucemice şi se utilizează în leucemia limfocitară cronică cu celule B rezistentă la alte citotoxice. Se administrează în perfuzii iv. Reacţiile adverse sunt multiple: febră, greaţă, vomă, hipotensiune, reacţii de hipersensibilitate, infecţii, neoplazii, efecte hematologice, cardiovasculare, nervoase etc.

OMALIZUMAB

Omalizumab este un Ac monoclonal IgG1-k umanizat recombinant care se leagă selectiv la IgE. Acest tratament anti-IgE inhibă legarea IgE la receptorul de înaltă afinitate (FcεRI) de pe suprafaţa mastocitelor şi bazofilelor, cu limitarea eliberării mediatorilor răspunsurilor alergice. Este utilizat în rinită şi astm bronşic alergic la adulţi şi copii peste de 12 ani, în doze de 150 – 375 mg s.c. la 2 sau 4 săptămâni, în corelaţie cu nivelurile IgE serice totale şi greutatea corporală. Dintre efectele adverse pot fi menţionate : reacţii locale la locul injectării, infecţii, rareori anafilaxie.

3.1.6.2. Anticorpi monoclonali anti-molecule de adeziune.

Moleculele de adeziune celulară (CAM) întăresc legătura dintre APC şi limfocitul T, care are receptori specifici pentru Ag respectiv. Ac pot fi dirijaţi împotriva moleculei denumită integrina LFA-1 care are rolul în legarea LyT de alte molecule de adeziune celulară (ICAM-1, CD54) exprimate de diferite celule, inclusiv endoteliale. Prin blocarea situsurilor active ale moleculelor de adeziune se inhibă răspunsuri imune nedorite. Aceşti Ac au avut rezultate în reducerea severităţii artritei reumatoide. Ac monoclonali antiCD54 produc ameliorarea clinică a bolnavilor prin blocarea intrării LyT din sânge în zona inflamată.

Unii anticorpi monoclonali au fost produşi pentru acţiuni împotriva agenţilor infecţioşi. **Palivizumab** este un anticorp monoclonal care se leagă de proteina de fuziune a virusului sincitial respirator, prevenind infecţia celulelor susceptibile din căile respiratorii.

3.1.6.3. Proteine de fuziune care folosesc proprietăţile lor naturale

- liganzi solubili - ligand solubil al P selectinei ;

- receptori solubili – receptor pentru IFN gama, HLA solubil etc

A fost obţinut un ligand solubil al glicoproteinei selectina P ca o proteină de fuziune ce **blochează P selectina.**

Receptorii pentru citokine, în forme solubile, pot interacţiona cu acestea blocând legarea citokinelor pe celulele ţintă, cu prevenirea efectelor lor autoimune sau inflamatorii.

Receptorii solubili pentru TNF anulează efectul citokinelor cu rol în declanşarea febrei şi a şocului septic. In infecţii şi inflamaţii cronice s-au găsit concentraţii crescute ale antagoniştilor TNF. Receptorul solubil antagonist al IL-1 cât şi Ac anti-IL1alfa s-au dovedit eficienţi în afecţiuni experimentale ca : şoc septic, artrite, colite ulcerative etc. Receptorul solubil TNF cu rol de antagonist inhibă TNF şi este eficient în artrita reumatoidă.

Există de asemenea posibilitatea utilizării receptorului solubil pentru IL-4 cu scopul inhibării IL-4 în astmul bronşic. Are avantajul că nu este imunogenic, prezintă o înaltă specificitate şi afinitate de legare.

INFLIXIMAB

Este un **anticorp monoclonal himeric al TNFα** care conţine o regiune Fc constantă umană (75%) şi o regiune variabilă murină (25%). El se leagă de TNFα şi împiedică legare citokinei de receptorul său. T1/2 plasmatic după administrarea i.v. este de 9 zile.

Se utilizează în artrita reumatoidă şi în boala Crohn, boli în care s-au găsit cantităţi ridicate de TNFα în articulaţii, respectiv în scaun. Se asociază metotrexatului în cazul bolnavilor care nu răspund numai la citostatic.

ETANERCEPT

Este o proteină de fuziune care conţine o porţiune care leagă ligandul receptorului TNFα uman, unită cu porţiunea Fc a IgG1 umane. Ca şi infliximabul etanerceptul se leagă de TNFα şi previne interacţiunea acestuia cu receptorii. O moleculă de entanercept leagă două molecule de TNFα sau TNFβ (limfotoxină). Spre deosebire de infliximab întreaga moleculă este umană. Are o afinitate de 50 de ori mai mare pentru TNF faţă de receptorul TNF solubil, iar T1/2 de eliminare este de 5 ori mai mare (70 ore). Se poate utiliza în artrita reumatoidă în cazurile rezistente la alte tratamente. Se poate asocia cu metotrexat.

Ftox. Efectele adverse ale infliximabului şi etanerceptului posibile sunt tuberculoza (mai puţin întâlnită la etanercept) sau alte infecţii cu localizare diversă, limfom, reacţii alergice, eritem, prurit, durere la locul injectării, infecţii grave.

3.1.6.4. Antagonişti ai receptorilor citokinelor

Antagonişti ai receptorilor IL-1 şi ai TNF pot ameliora bolile inflamatorii cronice. Anticorpi anti-IL-2R sunt antagonişti competitivi cu IL-2 pentru receptorul său celular şi pot induce o toleranţă pe termen lung pentru grefe de organ.

Anticorpi anti-receptor pentru IL-2 ca **daclizumab** (anticorp monoclonal recombinant umanizat) (IgG1) şi **basiliximab** (anticorp monoclonal murin/uman IgG1 himeric), produşi prin tehnologia ADN recombinant sunt folosiţi în prevenirea rejetului de transplant. Aceşti anticorpi se leagă de **receptorul IL-2 (CD25)** de pe suprafaţa **celulelor T activate** (nu în repaus) şi blochează activarea evenimentelor imune prin IL-2. Se folosesc în terapie combinată cu alte imunosupresoare. Daclizumab se administrează 1 mg/kg – 5 doze la interval de 14 zile. Basiliximab 20 mg i.v. la 2 ore preoperator şi aceeaşi doză la 4 zile după transplant. Toxicitatea lor este redusă. Incidenţa tulburărilor limfoproliferative şi a infecţiilor oportuniste este mică.

3.1.6.5. Imunoglobulina antiRh$_0$(D)

Globulina imună antiRh$_0$(D) este o soluţie concentrată 15% de IgG umane conţinând un titru ridicat de Ac împotriva Ag Rh$_0$(D) de pe suprafaţa hematiilor.

Imunoglobulina antiRh$_0$(D) este utilizată **profilactic** pentru ca o **gravidă Rh-negativ** să nu formeze Ac faţă de hematiile fetale Rh-pozitiv care pot trece în circulaţia maternă. Obiectivul este de a proteja în cazul unei sarcini ulterioare apariţia bolii hemolitice a nou-născutului. Imunoglobulina antiRh$_0$(D) trebuie administrată după orice episod sensibilizant (avort spontan sau provocat, naştere) preferabil în primele 72 de ore după episod. Doza se determină în funcţie de gradul de expunere la hematiile Rh-pozitiv. Pentru profilaxia antenatală de rutină la gravi-

dele Rh-negativ nesensibilizate se administrează două doze de cel puţin 500 unităţi de imunoglobulină antiRh$_0$(D), prima la 28 de săptămâni de gestaţie, a doua la 34 de săptămâni. Utilizarea profilaxiei antiRh$_0$(D) antenatală de rutină nu trebuie să fie afectată de profilaxia antiRh$_0$(D) anterioară pentru un eveniment sensibilizant, şi nici profilaxia antiRh$_0$(D) postnatală nu trebuie să fie afectată de profilaxia antiRh$_0$(D) antenatală de rutină.

3.1.6.6. Ig normale pentru administrare i.v.

Preparatele i.v. cu imunoglobuline policlonale umane de la donatori sănătoşi pot fi utilizate ca tratament substitutiv în hipogamaglobulinemie/ agamaglobulinemie congenitală, ca tratament în sindromul Kawasaki, purpura trombocitopenică idiopatică, unele afecţiuni neuromusculare şi în profilaxia infecţiilor după transplant medular, la unii pacienţi cu infecţie HIV, leucemie limfatică cronică sau mielom multiplu.

Preparatele conţin de obicei aproximativ 95% IgG şi mai puţin de 2,5% IgA. Mecanismul de acţiune este neclar, dar se consideră că administrarea i.v. de imunoglobuline are un efect imunomodulator prin modificarea reţelelor idiotip-antiidiotip cu diminuarea celulelor Th, creşterea celulelor T supresoare şi inhibiţia sintezei de autoanticorpi.

Fdin.
- aduc un aport de Ac idiotipici şi neutralizează autoanticorpii patogenici,
- exercită semnale negative pe limfocitele B când anticorpi anti-idiotipici se leagă la determinanţi antigenici pe suprafaţa moleculelor IgM sau IgG de pe Ly B,
- accelerează catabolismul IgG prin saturaţia receptorilor transportori, FcRn
- reduc producerea de IL-1β şi TNFα şi reglarea în sens negativ a TGFβ,
- modulează expresia unor receptori pentru chemokine,
- inhibă legarea complementului,
- blochează receptorii Fc pe celulele fagocitare,
- reglează în sens negativ moleculele de adeziune LFA-1 pe LyT activate,
- conţin cantităţi variabile de molecule solubilizate CD4, CD8, HLA clasa I şi II, care pot interfera cu recunoaşterea Ag de către LyT.

Ftox.
- frisoane, febră, mialgii, greaţă,
- cefalee uşoară sau moderată, atacuri de migrenă, meningită aseptică,
- tromboembolism, anemie hemolitică,
- prurit, urticarie, reacţii anafilactice severe (la cei cu deficit selectiv de IgA cu Ac anti-IgA)
- necroză tubulară acută etc.

3.1.6.7. Imunoglobuline hiperimune

Preparate cu imunoglobuline hiperimune sunt obţinute de la donori cu un titru ridicat de Ac împotriva unor agenţi particulari ca: virusuri (virusul citomegalic, virusul sincitial respirator, varicela-zoster, virusul herpes uman 3, virusul hepatitic B, al rabiei), microbi (bacilul tetanic) sau toxine (globuline hiperimune antivenin de şarpe).

3.1.7. Peptide

3.1.7.1. Oligonucleotide

In viitor unele dintre cele mai promiţătoare medicamente utilizate ca imunosupresoare pot fi produse prin tehnologie antisens ca de exemplu **oligonucleotide antisens.** Acestea formează un duplex cu ARNm cu activarea Rnazei H, şi blocarea specifică a translaţiei. **Oligonucleotide**

antireceptor de adeziune A1 (Durason, EPI-2910), antireceptor IL-5, anticitokine, antimolecule de transducţie a semnalului şi antifactori de transcriere sunt în curs de cercetare în tratamentul astmului bronşic.

Oligonucleotidele antisens pot bloca rejetul transplantului alograf prin blocarea selectivă a ARNm. De exemplu ICAM-1 este o moleculă de adeziune care facilitează interacţiunea celulară. **Oligonucleotidele antisens ICAM-1** pătrund în celulă, se leagă de o secvenţa specifică pe molecule ARNm ICAM-1. Formarea duplexului oligonucleotide – ARNm activează ribonucleaza H, care taie ARNm ICAM-1, prevenind sinteza proteinei ICAM-1.

Glatiramer acetat este o mixtură de polipeptide sintetice, compuse din patru aminoacizi, ce reduce frecvenţa recăderilor în scleroză multiplă. Mecanismul de acţiune include inhibarea legării Ag proteinei bazice mielinice la receptorul celulei T şi modularea fenotipului celulelor T mielin-reactive. Se administrează la adult s.c. în doză de 20 mg pe zi. Tratamentul este relativ bine tolerat. Sunt posibile reacţii sistemice autolimitate (flush, palpitaţii, senzaţia de constricţie toracică, tahicardie dispnee), greaţă, edeme, cefalee, tremor, limfadenopatie, artralgii, reacţii de hipersensibilitate (urticarie, bronhospasm, anafilaxie) şi reacţii locale (eritem, edem, prurit, durere).

3.2. TOLEROGENE

Imunosupresia prezintă riscul infecţiilor oportuniste şi al tumorilor secundare. Deci, cercetările în domeniul transplantului de organ şi al bolilor autoimune s-au axat pe crearea şi menţinerea unei **toleranţe imunologice**, stare activă fără răspuns specific la antigen. Tentativa de a restabili toleranţa imună la antigenele *self* implicate reprezintă o abordare logică a bolilor autoimune. Se speră obţinerea unor rezulte favorabile prin administrarea de colagen II în poliartrita reumatoidă. Inhibitorii calcineurinei previn toleranţa în unele modele experimentale, în schimb sirolimus promovează chiar inducerea toleranţei în unele cazuri.

Există patru **procese** de bază care promovează **toleranţa: deleţie clonală, anergie clonală, deviaţie imună, supresie.** O serie de compuşi ca antagonişti ai receptorilor de costimulare şi ai altor receptori de suprafaţă au fost dezvoltaţi pentru obţinerea unui efect tolerogen în transplant. Problema principală care se ridică este legată de delicata balanţă între activităţi biologice protolerigene şi antitolerigene a compuşilor utilizaţi. Această complexitate a condus la speculaţia că toleranţa se poate obţine prin ţinte combinate care maximizează căile complementare de activare imună. Toleranţa imunitara este realizată prin crearea unei stări chimerice în care sunt ţinute multe celule donor. S-au realizat de asemenea compuşi care blochează receptorii de suprafaţă ai celulelor T cu:
- **întreruperea costimulării celulelor T** locul de acţiune este CD28/B7 blocat prin CTLA4Ig, CD40/CD154 blocat de mAc anti-CD154; (mAc- anticorp monoclonal)
- **întreruperea adeziunii celulare** prin mAc anti-ICAM-1 (ICAM – moleculă de adeziune intercelulară), mAc anti LFA-1;
- **întreruperea interacţiunilor moleculelor accesorii** prin mAc anti-LFA3 (LFA –antigen asociat funcţiei leucocitului), mAc anti-CD2, mAc anti-CD45,
- **imunomodulare mediată prin peptide derivate din moleculele MHC clasele I şi II,** în particular rezidurile 75 – 84 ale alelelor umane HLA-B7 şi HLA-B2702. Aceste peptide cresc supravieţuirea în transplantul de cord, intestin subţire şi piele. Ele inhibă celulele NK ale gazdei şi funcţia citotoxică a celulelor T. Inhibă proliferarea celulelor TCD4+.

Toate aceste strategii terapeutice modulează răspunsul imun astfel că alografa este acceptată pentru un timp îndelungat în absenţa unei imunosupresii nespecifice.

Inducerea unui răspuns imun specific de către LyT necesită semnalul specific prin antigen pe receptorul celulei T şi semnal costimulator provenind din molecule ca CD28 pe celule T ce interacţionează cu CD80 şi CD86 de pe celulele prezentatoare de antigen. **Inhibiţia semnalului costimulator poate induce toleranţa imunologică.**

Un exemplu de **anticorp monoclonal umanizat care induce toleranţa imunologică este CTLA4Ig, o proteină de fuziune recombinantă** care conţine un domeniu extracelular al CTLA4 legat de o regiune constantă (porţiune Fc) a IgG1 umane şi anticorpi monoclonali anti-CD80 sau anti-CD86. CTLA41 leagă molecule B7 şi este un inhibitor puternic al legării B7:CD28 ce mediază costimularea LyT. Folosirea liganzilor naturali ridică însă problema unei foarte scurte semivieţi după înjectare.

Efalizumab este un anticorp monoclonal IgG1 umanizat care se leagă de molecula CD11 a LFA1 prevenind interacţiunea LFA1 - ICAM1. Se blochează astfel adeziunea celulelor T, traficul şi activarea lor. Are efect favorabil în psoriazis cât şi în transplant de organ, în doze mici.

Ac monoclonali ce acţionează direct pe molecula CD4 inhibă activarea celulelor T prin întreruperea formării complexelor între receptorul celulei T şi peptidele complexului major de histocompatibilitate. In plus, unii Ac induc depleţia celulelor TCD4+ circulante şi alţii modulează semnalizarea prin moleculele CD4.

Există studii care arată că injectarea intratimică a autoantigenului, ce produce boala imună, determină apariţia toleranţei faţă de acest Ag şi previne apariţia bolii respective.

Transfuziile de sânge îmbunătăţesc starea bolnavilor după transplant renal, efect ce nu se mai menţine dacă se face transfuzia după administrarea ciclosporinei. Existenţa unei toleranţe promovate prin transfuzie este reală. Este posibil ca molecule HLA de pe suprafaţa celulelor sau forme solubile de HLA să producă acest efect. Recent, HLA solubil sau peptide corespunzătoare secvenţelor lineare ale moleculelor HLA, după cum s-a arătat mai sus, au demonstrat o inducere a toleranţei imunologice.

3.3. IMUNOSTIMULANTE/IMUNOMODULATOARE

Reprezintă un grup de substanţe care încă sunt în faza de dezbatere a utilizării terapeutice. Ele acţionează ca agenţi care modulează răspunsul imun mai mult decât îl suprimă. Aceste medicamente sunt utilizate pentru creşterea răspunsului imun la pacienţii cu imunodeficienţă selectivă sau generalizată. Actualmente sunt puţine medicamente din această grupă folosite în imunodeficienţe, boli infecţioase cronice şi cancer (în ultimele două ca adjuvanţi). Eficacitatea este limitată de efectele adverse, uneori severe.

3.3.1. Citokine

Citokinele reprezintă un grup larg şi heterogen de proteine cu diverse funcţii. Unele proteine imunoreglatorii sunt sintetizate în celulele limforeticulare şi joacă multiple roluri de interacţiune în funcţia sistemului imun şi controlul hematopoiezei. Citokinele îşi produc efectele imunologice prin receptorii de pe suprafaţa celulelor sau în celulele ţintă şi par a acţiona într-o manieră paracrină (local, lângă celulele producătoare) sau autocrină (direct pe celula producătoare) şi mai puţin asemănător hormonilor. In alte situaţii au efecte antiproliferative, antimicrobiene şi antitumorale. Citokinele produse de limfocite se numesc limfokine. Citokinele care au fost clar identificate sunt incluse în tabelul de mai jos.

Citokinele au un rol important în imunofarmacologie şi vor fi probabil folosite în infecţii, afecţiuni inflamatorii, autoimune şi neoplazice.

TABELUL XIV.1

Proprietăţile citokinelor

Citokine	Proprietăţi
Interferon-α (IFN-α)	Antiviral, oncostatic, activează celulele NK, macrofagele, reglează exprimarea MHC-1
Interferon-β (IFN-β)	Antiviral, oncostatic, activează celulele NK, macrofagele, reglează exprimarea MHC-1
Interferon-γ (IFN-γ)	Antiviral, oncostatic, secretat prin şi activează sau up-reglează celulele Th1, celulele NK, CTL şi macrofage
Interleukina-1 (IL-1)	Activarea celulelor T, proliferarea şi diferenţierea celulelor B, cofactor hematopoietic, IL-1alfa mediator al inflamaţiei
Interleukina-2 (IL-2)	Proliferarea celulelor T, Th1, NK şi activarea celulelor LAK
Interleukina-3 (IL-3)	Proliferarea şi diferenţierea precursorului hematopoietic
Interleukina-4 (IL-4)	Activarea Th2, CTL şi proliferarea celulelor B
Interleukina-5 (IL-5)	Proliferarea eozinofilelor, proliferarea şi diferenţierea celulelor B
Interleukina-6 (IL-6)	Proliferarea celulelor HCF, Th2, CTL şi B
Interleukina-7 (IL-7)	Proliferarea celulelor CTL, NK, LAK, şi B, stimularea precursorului timic
Interleukina-8 (IL-8)	Chemotactismul neutrofilelor, proinflamatorii
Interleukina-9 (IL-9)	Proliferarea celulelor T
Interleukina-10 (IL-10)	Supresia Th2, activarea CTL, proliferarea celulelor B
Interleukina-11 (IL-11)	Proliferarea megacariocitelor, diferenţierea celulelor B
Interleukina-12 (IL-12)	Proliferarea şi activarea Th1 şi CTL
Interleukina-13 (IL-13)	Modularea funcţiei macrofagelor, proliferarea celulelor B
Interleukina-14 (IL-14)	Proliferarea şi diferenţierea celulelor B
Interleukina-15 (IL-15)	Activarea Th1, CTL şi NK/LAK
Interleukina-16 (IL-16)	Chemotaxisul limfocitelor T, supresia replicării HIV
Interleukina-17 (IL-17)	Producerea citokinelor de celulele stromale
Interleukina-18 (IL-18)	Induce producţia de IFN-γ de celulele T şi NK, activare a sistemului monocite/macrofage
Factorul de necroză tumorală -α (TNF-α)	Oncostatic, activarea macrofagelor, proinflamator
Factorul de necroză tumorală-β (TNF-β)	Oncostatic, proinflamator, chemotactic
Factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF)	Producerea de granulocite
Factorul de stimularea coloniilor de granulocite-macrofage (GM-CSF)	Producerea de granulocite, monocite, eozinofile
Factorul de stimulare a coloniilor de macrofage (M-CSF)	Producerea de monocite, activarea macrofagelor
Eritropoietina (epoetin, EPO) Producerea celulelor roşii	Producerea celulelor roşii
Timopoietina (TPO)	Producerea de trombocite

3.3.1.1. Citokine recombinante. Interferoni

INTERFERONI (IFN)

Interferonii reprezintă o familie de proteine şi glicoproteine, cu greutăţi moleculare de 15 – 27,6 kDa produse şi secretate ca răspuns la o infecţie virală sau la un inductor biologic ori sintetic.

IFN îşi exercită acţiunile celulare prin legare de receptori specifici de pe suprafaţa celulelor, iniţiind o serie de evenimente intracelulare : inhibiţia proliferării celulare (efect antiproliferativ), inducerea unor enzime, stimularea fagocitozei macrofagelor, creşterea citotoxicităţii specifice a LyT (efecte imunomodulatoare) şi inhibarea replicării virale în celule infectate (efect antiviral). Acţiunile imunomodulatoare se manifestă prin efecte stimulatoare sau supresoare ale imunităţii celulare şi umorale, funcţie de doza de IFN administrată, de timpul de administrare şi de momentul administrării faţă de antigen. Administraţi concomitent cu antigenul IFN au efect imunosupresor, iar administraţi după sensibilizarea sistemului imunitar la antigen au efect imunostimulator.

IFN umani se clasifică în:

- tip I de IFN (IFN-alfa şi INF-beta) - induşi de infecţii virale şi bacteriene;
- tipul II de IFN (IFN-gama) - produs de limfocitele T stimulate de Ag sau mitogene.

- **Interferon-alfa** este produs de mononcite/macrofage.

IFN-alfa activează şi creşte capacitatea citotoxică (virulicidă) a celulelor NK. Stimulează activitatea şi citotoxicitatea (bactericidă şi tumoricidă) a macrofagelor, precum şi funcţia lor de prezentatoare de antigen. Stimulează producţia de citokine a macrofagelor: IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, CSF, TNF şi IFN-gama.

INF-alfa2a este o proteină cu 165 AA obţinută din Escherichia coli prin inginerie genetică. Se administrează s.c. sau i.m. Indicat în hepatita cronică cu virus C (3 MU de 3 ori pe săptămână), leucemia cu celule păroase (3 MU/zi, apoi de 3 ori pe săptămână) şi sarcom Kaposi din SIDA (36 MU/zi, apoi de 3 ori pe săptămână).

IFN-alfa2b este o proteină de 19,2 kDa obţinută în mod similar. Indicat în:

- leucemia cu celule păroase, melanom malign, limfom folicular, sarcom Kaposi la bolnavi cu SIDA;
- hepatita cronică de tip B, hepatita cronică de tip C, condilomatoza acuminată în asociere cu ribavirin.

Efecte adverse: febră, guturai, cefalee, mai rar hipotensiune arterială, aritmii, cardiomiopatie sau infarct miocardic, depresie, confuzie.

- **Interferon beta** este secretat de fibroblaşti, dar şi de leucocite (IFN fibroblastic). IFN-beta activează celulele NK cu creşterea activităţii citotoxice împotriva celulelor infectate viral şi stimulează producerea de citokine de către acestea.

IFN beta-1a, o glicoproteină recombinantă cu 166 AA şi **IFN beta-1b,** o proteină recombinantă cu 165 AA, au activitate antivirală şi proprietăţi imunomodulatorii. Se utilizează în scleroza multiplă pentru a reduce frecvenţa exacerbărilor clinice. Efectele imunomodulatoare includ creşterea activităţii celulelor T supresoare, reducerea producţiei de citokine proinflamatoare (INFgama, IL-1, IL-6, TNF), reglarea în sens negativ a prezentării Ag, inhibarea traficului limfocitar în SNC. Efecte adverse: febră, guturai, mialgii, reacţii la locul de injectării.

- **Interferon gama** este produs de LyT activate stimulate antigenic şi de celulele NK (INF imunitar). Faţă de celelalte clase de INF INFgama are efecte de activare fagocitară potente, generând la acest nivel metaboliţi toxici ai oxigenului, capabili să medieze distrugerea intracelulară a unor microorganisme ca *Staphylococcus aureus, Chlamydia trachomatis, Toxoplasma gondii, Leishmania donovani, Listeria monocytogenes şi Mycobacterium avium intracelulare.* In plus activează citotoxicitatea dependentă de Ac(ADCC) şi activitatea NK. INFgama stimulează producţia de citokine a LyTh1 şi deprimă răspunsul umoral, prin inhibarea producţiei de IL-4, IL-6, IL-10 de către LyTh2.

Interferon gama-1b este un polipeptid recombinant, alcătuit din 140 AA.

INFgama-1b este indicat în două afecţiuni cu deficit al metabolismului oxidativ fagocitar: boala granulomatoasă cronică (pentru reducerea frecvenţei şi severităţii infecţiilor asociate) şi osteoporoza malignă severă.

Reacţii adverse ale interferonilor terapeutici sunt multiple: simptome asemănătoare gripei, cu astenie, mialgii/artralgii, febră, frisoane, transpiraţii, simptome nervoase (cefalee, ameţeli, parestezii, afectarea capacităţii de concentrare, modificarea gustului şi mirosului), psihiatrice (depresie cu risc suicidar, insomnie, anxietate) tulburări gastrointestinale, anorexie, scădere în greutate, mialgii, hematologice, alergice, endocrine etc.

3.3.1.2. Interleukine

IL sunt citokine cu rol de mediatori sau reglatori ai răspunsului imun. Răspunsul imun (în special, creşterea şi diferenţierea limfocitelor T şi a limfocitelor B), este reglat de acest grup de polipeptide cu lanţ unic, care au în comun două trăsături:

- sunt factori de creştere şi diferenţiere pentru leucocite,
- acţionează pe receptori interleukinici pe suprafaţa celulelor ţintă.

INTERLEUKINA-2

IL-2 umană recombinantă este produsă prin tehnologia ADN-ului recombinant în E. coli. Faţă de IL-2 nativă nu este glicozilată, nu are alanină în gruparea terminală, iar la AA 125 serina este substituită cu cisteina. Potenţa preparatului se măsoară în U.I. In vitro IL-2 nativă accentuează proliferarea şi creşterea limfocitelor, creşte citotoxicitatea mediată de limfocite, activitatea celulelor NK şi induce activitatea IFNγ. In vivo, la animal produce multe efecte imunologice. Este activată profund imunitatea celulară cu limfocitoză, eozinofilie, trombocitopenie, eliberarea de citokine (TNF, IL-1, IFNγ).

Aldesleukina (IL-2 recombinantă) este indicată în metastaze renale din carcinom şi melanom. Poate fi administrată s.c. sau i.v. Efectele adverse sunt severe, la administrare i.v. poate induce "sindrom de scurgere capilară" edem pulmonar şi hipotensiune. Poate reduce dimensiunile tumorale, dar nu s-a dovedit că prelungeşte supravieţuirea. Produce frecvent efecte toxice medulare, hepatice, renale, tiroidiene şi asupra sistemului nervos central.

Risc crescut de diseminare a infecţiilor.

Sunt în investigate clinic şi alte citokine : Il-1, IL-3, IL-4, Il-6, IL-11, IL-12. Inhibarea farmacologică a IL-1 ar putea fi utilă în unele reacţii inflamatorii. Studiile cu TNF-alfa în afecţiuni maligne nu au dat rezultatele scontate.

Citokinele au fost recent investigate :

- ca adjuvante ale vacinurilor (IFN şi IL-2 au efect pozitiv în cazul vaccinării antihepatită B).
- IL-1 se poate administra în melanom sau în alte cancere;

- IL-3 indicată pentru stimularea producţiei de trombocite şi a eritropoiezei, în insuficienţa măduvei hematoformatoare,
- IL-4 pare să exercite printre altele efecte antiinflamatoare în artrita reumatoidă prin inhibiţia producţiei de IL-1, IL-6, IL-8 şi TNFα cu acţiuni proinflamatorii,
- eritropoietina are caracter de hormon, este factor de creştere a liniei eritrocitare şi este folosită în anemii de diverse etiologii;
- GM-CSF stimulează un răspuns imun cu regresia tumorii în cancer de prostată, melanom. Factorii de creştere mieloizi, factorul stimulant al coloniilor de granulocite/macrofage (GM-CSF) ca şi factorul stimulant al coloniilor de granulocite (G-CSF) se folosesc în neutropenie după chimioterapie, după transplant medular, mielodisplazii, anemie aplastică, infecţii cu HIV, leucemia cu celule păroase, afecţiuni cronice maligne ale măduvei osoase.

Recent, imunomodularea implică utilizarea unor inhibitori ai citokinelor în tratamentul unor boli inflamatorii şi şoc septic, unde IL-1 şi TNFα sunt implicaţi în patogenie. Sunt în investigaţii anticorpi monoclonali anti-citokine, receptori citokinici solubilii (pentru IL-1 şi TNFα), antagonişti ai receptorilor IL-1Ra la animal în şoc septic, artrite experimentale, diabet.

Anakinra este un antagonist recombinant al formei neglicozilate a receptorului IL-1 uman, care blochează activitatea biologică a IL-1 prin inhibarea competitivă a legării IL-1 la receptorul IL-1 tip 1. Este indicată în artrita reumatoidă moderat-severă în monoterapie sau terapie combinată, în doze de 100 mg/zi s.c. Anakinra poate creşte incidenţa infecţiilor severe, neutropenia poate să apară mai ales la combinarea cu agenţii blocanţi ai TNFα ; cele mai frecvente reacţii sunt cele locale, la locul injectării (eritem, inflamaţie, echimoză, durere). Reacţiile de hipersensibilitate sunt rare.

3.3.2. Levamisol

Levamisolul este un derivat aminotiazolic. Are proprietăţi imunostimulatoare pe imunitatea celulară, dar şi proprietăţi antihelmintice. **El poate "restaura" funcţia imună deprimată a celulelor B, celulelor T, monocitelor şi macrofagelor.**

In imunodeficienţa asociată cu boala Hodgkin levamisolul creşte numărul de celule T in vitro şi reactivitatea în testul cutanat. Levamisolul a fost testat în artrita reumatoidă, dar rezultatele au fost variabile. El poate produce agranulocitoză ceeace impune întreruperea medicamentului. Se utilizează în asociere cu fluorouracil în cancerul colorectal operat, cazuri în care reduce recidivele, probabil prin activarea macrofagelor şi moartea celulelor tumorale reziduale. In hepatita cronică cu virus B se asociază levamisol cu IFNα recombinant.

Se contraindică în boli hepatice şi renale grave.

3.3.3. Talidomida

Prezintă efecte imunomodulatorii importante. Talidomida modifică răspunsul LyT la Ag şi/sau mitogene, cu proliferarea LyTh-2 şi mai puţin a LyTh-1. Se poate utiliza în unele forme de reacţii leproide, LES cu manifestări cutanate. Poate cauza efecte teratogene monstruoase, motiv pentru care a fost scoasă din uz pentru indicaţia iniţială. Talidomida este **contraindicată** la femeia gravidă.

INOSIPLEX are activitate imunomodulatoare. Creşte citotoxicitatea celulelor NK şi activitatea celulelor T şi monocite. Este folosit în unele ţări în boli prin imunodeficienţă.

Compuşi cianoziridinici **(azimexon, ciamexon, imexon)** au fost investigaţi pentru tratamentul SIDA şi cancer. Cimetidina reduce activitatea limfocitelor supresoare.

Timozin este un preparat din proteine hormonale timice purificate care transportă specificitatea celulelor T la celule stem limfoide.

3.3.4. Imunomodulatori monobacterieni

- Bacillus Calmette-Guérin (BCG)

BCG este o cultură vie, atenuată a unei tulpini a lui Calmette şi Guérin de *Micobacterium bovis*. BCG induce o reacţie granulomatoasă la locul de injectare i.d. Se foloseşte pentru imunizare împotriva tuberculozei, ca adjuvant nespecific în terapia antineoplazică. BCG activează macrofagele crescând efectul citocid, stimulează limfocitele T, limfocitele B şi activitatea celulelor NK.

BCG se indică în profilaxia tuberculozei, leucemii, cancere de sân, digestive, bronşice, laringian, limfoame nehodgkiniene.

Contraindicaţii

- sarcină, alăptare,
- agamaglobulinemie, aplazie medulară,
- tuberculoză activă sau în antecedente,
- infecţie HIV, febră de origine necunoascută.

Se mai folosesc:

- **Corynebacterium parvum** (suspensie) imunomodulator folosit ca adjuvant în unele neoplazii, în imunodeficienţe secundare,
- **Deodan** un imunomodulator oral, obţinut din *Lactobacillus bulgaricus,* adjuvant în leucopenie după chimioterapie antineoplazică;
- **Cantastim** produs de Institutul Cantacuzino dintr-o tulpină patogenă de *Pseudomonas aeruginosa* şi folosit în prevenirea infecţiilor postoperatorii, la copii cu deficit imun şi infecţii grave, leucemii cronice sau tumori solide,
- **Uro-vaxom** extracte bacteriene din *Escherichia coli* utilizate în infecţii cronice ale tracturului urinar şi în profilaxia recidivelor;
- **Picibanil** extract din *Streptoccocus pyogenes,* adjuvant în neoplazii,
- **Imuvert** produs din ribozomii de Serratia marcescens ce creşte efectele fagocitare şi bactericide ale macrofagelor, stimulează producerea de IL-4 de către LyTh, in vitro stimulează producţia de IL-1, IL-2, GM-CSF, TNF şi activitatea celulelor NK.

3.3.5. Imunomodulatori polimicrobieni

- **Vaccin polimicrobian** (denumit impropriu "vaccin") este un amestec în părţi egale de culturi de streptococ, stafilococ, bacil piocianic.

Stimulează rezistenţa nespecifică a organismului şi are efecte proinflamatorii.

Se indică în procese supurative, pelviperitonite, metrite, anexite.

Efecte adverse

- reacţii locale: eritem, infiltrate sau reacţii generale ca febră, frison, cefalee.

Se contraindică în boli infecţioase acute, tuberculoză evolutivă, insuficienţă cardiacă decompensată, nefropatii, sarcină, stări alergice.

Omnadin imunomodulator. Este un hidrolizat de culturi din mai multe tulpini microbiene, omorâte prin căldură. Folosit ca adjuvant în în infecţii bacteriene acute, profilactic în infecţii virale.

Alte preparate ca **C.C.B., IRS-19, EU-4800** din Franţa, **Stomasina** din Italia, **Reactin** din Germania, **Lantivac** din Anglia sunt folosite ca imunomodulatoare în infecţii ale căilor respiratorii superioare.

POLIDIN

Imunomodulator polimicrobian, produs de Institutul Cantacuzino, reprezintă un amestec de 13 tulpini microbiene, omorâte prin căldură, suspendate în ser fiziologic biliat 1% şi fenolat 3%.

Fdin. Efecte biologice
- creşte numărul limfocitelor circulante,
- creşte capacitatea de fagocitoză a macrofagelor şi stimulează producţia de IFN,
- creşte indicele opsono-citofagic, creşte activitatea bactericidă a neutrofilelor,
- activează complementul seric,
- stimulează proliferarea şi diferenţierea limfocitelor B, producerea de IgA şi IgG serice şi de IgA secretorii, creşte rezistenţa la infecţii.

Fter., Fgraf.
- profilactic în gripă, rujeolă,
- boli ale căilor respiratorii superioare acute şi din sfera ORL, complicaţii infecţioase bronşice ale astmului bronşic, infecţii acute şi cronice în zona pelvină.

Se administrează s.c. sau i.m. în doze zilnice de 2 ml, timp de 3 – 7 zile.

Bronhodin

Imunomodulator polimicrobian obţinut din 9 tulpini bacteriene. Efecte biologice asemănătoare polidinului.

Indicaţii : profilaxia şi tratamentul infecţiilor căii respiratorii, complicaţii postgripale, hiposensibilizarea persoanelor alergice la antigene microbiene. Se administrează i.d. în scheme particulare de tratament.

Broncho-vaxom

Imunomodulator polimicrobian, lizat din 7 tulpini bacteriene, cu administrare orală. Are indicaţii asemănătoare Bronhodinului. Se administrează oral câte o capsulă de 7 mg/zi timp de 10 zile pe lună, 3 luni. La copil aceeaşi schemă cu capsule de 3,5 mg.

O serie de produşi microbieni, organisme întregi şi extracte s-au folosit în Japonia ca imunomodulatori în schemele de tratament ale cancerelor incluzând **picibanil, lentinan, pachymaran.** Aceşti produşi au prelungit perioadele de remisiune şi supravieţuirea.

3.3.6. Imunomodulatori din fracţiuni subcelulare bacteriene

RIBOMUNYL

Este obţinut din ribozomi bacterieni ai principalelor tulpini bacteriene întâlnite în afecţiuni respiratorii. Fracţiunile selectate induc un răspuns imunitar lărgit şi prelungit.

Fdin. Efecte biologice:
- stimulează proliferarea şi activarea macrofagelor, creşte capacitatea lor de fagocitoză şi producţia de citokine,
- stimulează diferenţierea limfocitelor B şi producţia de IgG şi IgM,
- creşte nivelurile de IgA salivare la om,
- stimulează proliferarea şi diferenţierea limfocitelor T şi creşte producţia lor de citokine,
- creşte rezistenţa antiinfecţioasă faţă de virusuri şi bacterii.

Fdin., Fgraf.
- rinofaringite acute şi cronice, laringite acute şi cronice, angine, sinuzite acute şi cronice, otite,
- bronşite acute şi cronice, pneumonii bacteriene, bronhopneumopatii cronice,
- astm bronşic cu evoluţie cronică.

Se administrează oral, injectabil sau soluţie pentru aerosoli în diferite scheme.

Ftox. Efecte adverse ale imunomodulatorilor bacterieni

Administrarea repetată şi/sau îndelungată a imunomodulatorilor bacterieni induce modificări fiziopatologice, uneori severe. De exemplu, preparate bacteriene cum ar fi Corynebacterium parvum, BCG determină hipertrofii ale ficatului şi splinei, cu masive infiltraţii limfocitare şi histiocitate şi aspecte toxice.

3.3.7. Preparate pentru imunizare artificială

3.3.7.1. Preparate pentru imunizare artificială activă

VACCINURI

Imunitatea câştigată sau dobândită reprezintă rezistenţa faţă de agenţi patogeni instalată la o gazdă după o infecţie (imunizare naturală) sau prin imunizare artificială. **Imunostimularea artificială activă** se realizează prin **vaccinuri.** Vaccinurile sunt produse biologice obţinute din corpi bacterieni, extracte bacteriene sau produşi bacterieni cu proprietăţi imunogene. Ag bacteriene şi virale sunt folosite curent pentru inducerea imunităţii faţă de o serie de boli infecţioase. Vaccinurile se clasifică în:
- **vaccinuri complete**:
  - **vaccinuri complete vii atenuate** – sunt tulpini microbiene vii atenuate, incapabile de a produce boala, dar cu proprietăţi imunogene; exemple: vaccin (v) viu atenuat – BCG antituberculoză, v. dizenteric, v. tifoidic, v. polio (Sabin), v. rujeolos;
  - **vaccinuri complete inactive** – conţin suspensii microbiene omorâte prin căldură, UV sau substanţe antiseptice; v. pertussis, v. tifoidic, v. anti-holeră, v. rabiei, v. gripal;
- **vaccinuri incomplete** – componente antigenice ale microorganismului capabile să inducă reactivitate imună: exemple – toxoizi Ag proteice, LPS. Toxoizii se folosesc pentru prevenirea unor boli grave produse de bacterii care elaborează toxine (toxoid difteric, toxoid tetanic);
- vaccinuri ce includ Ag obţinute prin tehnici care au la bază **ADN recombinant** (vaccin hepatitic B);
- în prezent sunt în diferite stadii de cercetare preclinică sau clinică vaccinuri ce vizează cancere specifice sau boli autoimune.

VACCINURI ALERGENICE
(imunoterapia specifică cu extracte alergenice)

Este recomandată la pacienţii suferinzi de boli alergice cu **mecanism mediat IgE** (rinita alergică, conjunctivită alergică, astm bronşic alergic, alergie la venin de himenoptere) demonstrat prin testare cutanată alergologică pozitivă şi/sau IgE specifice serice, la care s-a documentat anamnestic sau prin teste de provocare că sensibilizarea specifică este implicată în producerea simptomelor.

Imunoterapia cu vaccinuri alergenice administrate **injectabil subcutanat** (SIT) este prescrisă de obicei pentru ameliorarea simptomelor rinitei şi astmului bronşic alergic la pacienţi cu sensibilizare la acarieni sau polenuri şi la pacienţii cu alergie la venin de himenoptere, cu antecedente de reacţii sistemice severe asociate cu simptome respiratorii şi/sau cardiovasculare. SIT este un tratament profilactic eficient (timp de 3-4 ani) şi cu profil de siguranţă optim dacă se utilizează vaccinuri alergenice purificate şi standardizate, dacă se respectă cu stricteţe indicaţiile, contraindicaţiile, regulile de prescriere şi administrare. Prescrierea imunoterapiei cu vaccinuri alergenice se face de către medici specialişti în alergologie şi imunologie clinică. Diverse extracte alergenice din acarianul *Dermatophagoides pteronyssinus*, polenuri de arbori timpurii, graminee sau ierburi, veninuri de albină sau viespe pot fi folosite pentru imunoterapie.

Alternative la SIT pentru pacienţii cu rinită alergică sunt: imunoterapia cu vaccinuri alergenice în doze mari administrate **sublingual cu înghiţire** (SLIT) şi imunoterapia **nazală locală**.

3.3.7.2. Preparate pentru imunizare artificială pasivă

Imunitatea specifică poate fi transferată pasiv folosind seruri hiperimune heterologe, imunoglobuline umane normale sau imunoglobuline hiperimune specifice. Imunizarea pasivă asigură protecţie imediată, dar eficienţa este limitată ca durată şi se pot produce sensibilizări la proteinele străine. Are caracter de urgenţă, fiind abordată în situaţiile în care alte mijloace terapeutice sau profilactice nu au condus la rezultate dorite.

SERURI HIPERIMUNE HETEROLOGE

Sunt obţinute prin imunizarea cailor de la persoane imunizate (vaccinaţi, convalescenţi, voluntari). Se folosesc pentru:

- protecţia persoanelor nevaccinate care prezintă risc crescut de a contracta boala (ser antidifteric, ser antitetanic, ser antirabic, ser polivalent antigangrenă),
- terapia specifică a unor toxiinfecţii (difterie, botulism, tetanos, gangrenă gazoasă),
- terapia muşcăturii de şerpi (ser antiveninos).

IMUNOGLOBULINE UMANE

- imunoglobuline normale obţinute de la donori umani normali, conţin Ac faţă de microorganismele circulante, dar în concentraţii scăzute;
- imunoglobuline hiperimune specifice obţinute de la voluntari hiperimunizaţi prin vaccinări repetate (Ig antitetanos, antirabie etc) (vezi 3.1.6.7.).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Adorini L. – 1,25.Dyhidroxyvitamin D3 analogs as potential therapies in transplantation. Curr.Opin. Investig. Drugs, 2002, 3(10), 1458 – 1463.
2. Almawi W., Melernedjian O.K. – Molecular mechanisms of glucocorticoid antiproliferative effects: antagonism of transcription factor activity by glucocorticoid receptor. J. Leukocyte Biol. 2002, 71, 9 – 15.
3. Bach J.F. – immunotherapy of type I diabetes: lessons for other autoimmune diseases. Arthritics Res., 2002, 4(suppl.3) S3 – S15.
4. Becker B.N., Debra A. H., O,Herrin K. Jacquelyn et al. – Vitamina D as immunomodulatory therapy for kidney transplantation. Transplantation 2002, 74 (8), 1204 – 1206.
5. Cristea V. – Imunoterapie. Imunoterapie în bolile autoimune. Infomedica, 5(111)bis, 2003, 14 – 35.
6. Denton M.K., Magee C. Colm, Sayegh M – Immunosuppresive strategies in transplantation. Lancent Review volume, 1999, 353, 1083 – 1091.
7. Diegel M.L., Nadler S.G., Kiener P.A. – In vivo administration of 15-deoxyspergulin inhibits antigen-presenting cell stimulation of T cells and NF-kappaB activation. Int. Immunopharmacol. 2002, 2(10), 1451 – 1464.
8. Galon J., Franchimont Denis et al. – Gene profiling reveals unknown enhancing and suppressive actions of glucocorticoids on immune cells. Faser J., 2002, 16, 61 – 71.
9. Helcombe Hilda, Mellman Ira, Janeway Jr. Ch. A. et al. – The immunosuppresive agent 15-deoxyspergualin functions by inhibiting cell cycle progression and cytochine production following naïve T cell activation. J. Immunol., 2002, 169, 4982 – 4989.
10. Ivy R.K.,Tucci M., Bemghuzzi H, Cason Z. – Down regulation of CD14 expression through pretratament with glucocorticoids. Biomed. Sci. Instrum., 2003, 39, 506 – 510.

11. Joint Formulary – CommitteeBritish National Formulary, 46 ed. London, British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2003.
12. Johansson S.G.O., OB Houribane J. et al. – A revised nomenclature for allergy, AA EAACl position statement from the EAACI nomenclature task force, Allergy, 2001, 56, 813 – 824.
13. Kawada M., Masuda T., Ishizuka M., Takeuchi T. – 15-Deoxispergualin inhibits Akt kinase activation phosphatidylcholine synthesis. J. Biol. Chemistry, 2002, 277(31), 27765 –27771.
14. Krensky A.M., Strom T. B., Bluestone J.A. – Immunomodulators: Immuno-suppresive agents, Tolerogens, and Immunostimulants. In "Googman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics", 10th ed., 2001, The McGraw-Hill Companies Inc., p 1463 – 1485.
15. Lagraine Christine, Lebranchu Yvon – Effects of immunosuppresive drugs on dendritic cells and induction tolerance. Transplantation, 2003, 75(9), 37S - 42S.
16. Lake D.F., Akporiaye E.T., Hersh E.M. – Immunopharmacology. In "Basic & Clinical Pharmacology", eighth ed., 2001,edited by Katzung B.G., The McGraw-Hill Companies, p.959 – 986.
17. Lupuşoru Cătălina Elena – Imunofarmacologie, Iaşi, 2001, Editura Alfa.
18. Matthews J.B. – Clinical trials of transplant tolerance: slow but steady progress. Am. J. Transplantation, 2003, 3, 794 – 803.
19. Mittelstadt P.R., Aswell J.D. – Inhibition of AP-1 by glucocorticoid-inducible proteine GILZ. J. Biol. Chemistry, 2001, 276 (31), 29603 – 29610.
20. Mungiu O.C., Paveliu Fraga, Paveliu S. – Farmacologie biochimică o abordare terapeutică, 2000, ed InfoMedica, ISBN, 973-9394-38-8, 101 - 135.
21. Planey L. Sonia, Litwack G. – Breakthroughs and views Glucocorticoid – induced apoptosis in lymphocytes. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 279, 307 – 312.
22. Pohanka E. – New immunosuppressive drugs: Un update. Curr. Opinion in Urology, 2001, 11, 143 – 140.
23. Popescu F.D. – Farmacologia moleculară şi celulară a corticosteroizilor şi beta-2 agoniştilor inhalatori.2000, Ed. Sitech p.3 – 90.
24. Popescu F.D. – New asthma drugs acting on gene expression. J. Cell. Mol. Med., 2003, 7(4), 475 – 486.
25. Popescu I. – Rolul şi locul corticoterapiei în imunosupresie în transplantul hepatic. In "Corticoterapia în practica medicală", 2003, Ed. Medicală Amaltea, p. 525 – 529.
26. Popescu I.M., Ursaciuc C., Radu D.I., Simionescu O., Radu E., Bancu A., Andronesu D. – Dicţionar de imunologie medicală, Ed. Universitară "Carol Davila", Bucureşti, 2002.
27. Redaelli C.A., Wagner M., Gunter-Duwe D. et al. – 1alfa,25-dihydroxyvitamin D3 shows strong and additive immunomodulatory effects with cyclosporine A in rat renal allotransplants. Kidney Int., 2002, 6(1), 288 – 296.
28. Rogoz Suzana, Siloşi Isabela – Imunologie, Ed. Medicală Universitară Craiova, 2002.
29. Sinescu I. – Glucocorticoizii în terapia transplantului renal. In "Corticoterapia în practica medicală", 2003, Ed Medicală Amaltea, p.530 – 539.
30. Stepkowski S.M. – Molecular targets for existing and novel immunosuppressive drugs. Cambridge Univ. Press, 2000 http://www.ermm.cbcu.cam.ac.uk.
31. Stio M., Bonanomi A.G., d'Albasio G., Treves C. – Suppressive effect of 1,25/dyhidroxyvitamin D3 and its analogues E 1089 and KH 1060 on T lymphocyte proliferation in active ulcerative colitis. Biochem. Pharmachol. 2001, 1(3), 365 - 371.
32. Stio M., Treves C., Celli A. et al. – Synergistic inhibitory of cyclosporin A and vitamin D derivatives on T-limphocytes proliferation in active ulcerative colitis. Am. J. Gastroenterol, 2002, 97(3), 679 – 689.

33. Vincenti F. – What'in the Pipeline? New immunosuppresive drugs in transplantation. Am. J. of Transplantation, 2002, 2, 898 – 903.
34. Voicu V. – Glucocorticoizi – între speranţe şi valoarea terapeutică dovedită. In "Corticoterapia în practica medicală", 2003, Ed.Medicală Amaltea, p. 15 – 44.
35. Zügel U., Steinmeyer A., Giesen Claudia – A novel immunosuppresive 1alfa 1,25-dihxdroxyvitamin D3 analog with reduced hypercalcemic activity. J. Inves.Dermatol., 2002, 119 (6), 1434 – 1548.
36. Yang H., Chen G., Kanai N. et al. – Monotherapy with LF 15-0195, an analogue of 15-deoxyspergualin, significantly prolongs renal allograft survival in monkeys. Transplantation, 2003, 75 (8), 1166 – 1171.

XV. CHIMIOTERAPIA ANTINEOPLAZICĂ

Secţiunea

1. BAZE FIZIOPATOLOGICE ŞI FARMACOLOGICE

Sin.: anticanceroase, antitumorale, citostatice, citotoxice, oncostatice.

1.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

Cancerul este o boală care poate fi descrisă cel mai bine prin patru caracteristici, care permit diferenţierea celulelor neoplazice de cele normale:

1. clonalitatea – originea cancerului este reprezentată de o singură celulă stem care va prolifera şi va forma o clonă de celule canceroase;
2. autonomia – creşterea celulelor neoplazice nu este controlată adecvat de biochimia şi fiziologia normală;
3. anaplazia – nu există o diferenţiere celulară normală, coordonată;
4. metastazia – celulele canceroase prezintă proprietatea de creştere discontinuă şi de diseminare la distanţă.

Boala apare prin producerea de molecule active biochimic, prin expansiune locală sau prin invazia ţesuturilor adiacente sau la distanţă. Manifestările clinice depind de produşii moleculari specifici şi de localizarea neoplaziei.

În mod normal chimioterapicele anticanceroase convenţionale interacţionează cu ADN-ul sau cu precursorii lui purinici sau pirimidinici prin inhibarea sintezei materialului genetic sau prin distrugerea ireversibilă a ADN-ului. (Fig. XV.1.)

În funcţie de răspunsul la chimioterapie, asociată sau nu cu alte mijloace terpeutice, OMS clasifică tumorile în 5 clase:

- tumori la care chimioterapia poate induce vindecare sau o prelungire semnificativă a supravieţuirii (LLA – leucemie limfocitară acută, LMA – leucemie mieloidă acută, limfoame Hodgkin şi non-Hodgkin, limfom Burkitt, cancere trofoblastice, cancer testicular cu celule germinative, tumora Wilms, sarcom Ewing, sarcoame de ţesuturi moi la copii, sarcom Kaposi, cancer pulmonar cu celule mici);
- tumori la care chimioterapia şi tratamentul chirurgical dau rezultate contradictorii privind prelungirea supravieţuirii (cancer mamar la femeia în premenopauză, osteosarcom);
- tumori la care chimioterapia creşte calitatea vieţii bolnavului, fără a prelungi semnificativ supravieţuirea (LLC - leucemie limfocitară cronică, LMC – leucemie mieloidă cronică, mielom multiplu, cancer ovarian, cancer endometrial, cancer de prostată, neuroblastom);
- tumori la care chimioterapia reduce volumul tumorii, dar raportul beneficiu/reacţii adverse nu este favorabil, iar prelungirea supravieţuirii este controversată (cancer gastric, cancer ale capului şi gâtului, cancere primare ale SNC, cancer intravezical, suprarenal, hepatoame);
- tumori la care chimioterapia înrăutăţeşte calitatea vieţii, eventual scurtând supravieţuirea (cancer pulmonar cu celule mari, cancer pulmonar epidermoid, adenocarcinom pulmonar, cancer esofagian, colorectal, pancreatic, cervical, al penisului, nefroblastom, melanom)

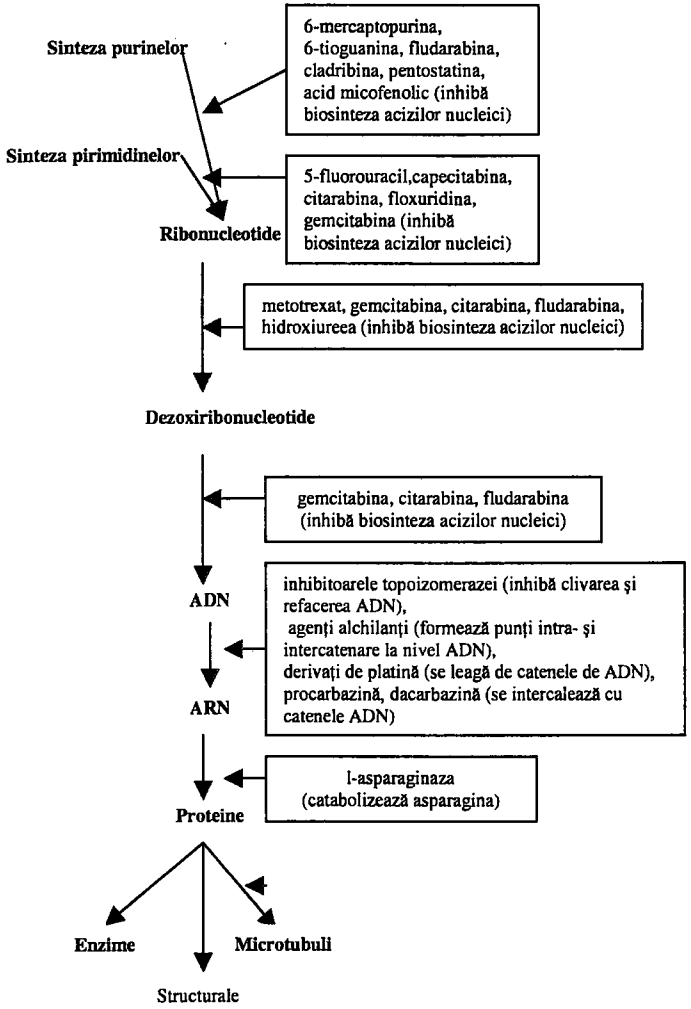

Sinteza purinelor
6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fludarabina, cladribina, pentostatina, acid micofenolic (inhibă biosinteza acizilor nucleici)
Sinteza pirimidinelor
5-fluorouracil,capecitabina, citarabina, floxuridina, gemcitabina (inhibă biosinteza acizilor nucleici)
Ribonucleotide
metotrexat, gemcitabina, citarabina, fludarabina, hidroxiureea (inhibă biosinteza acizilor nucleici)
Dezoxiribonucleotide
gemcitabina, citarabina, fludarabina (inhibă biosinteza acizilor nucleici)
ADN
inhibitoarele topoizomerazei (inhibă clivarea şi refacerea ADN), agenţi alchilanţi (formează punţi intra- şi intercatenare la nivel ADN), derivaţi de platină (se leagă de catenele de ADN), procarbazină, dacarbazină (se intercalează cu catenele ADN)
ARN
l-asparaginaza (catabolizează asparagina)
Proteine
Enzime
Microtubuli
Structurale

Fig. XV.1. Locul şi mecanismele de acţiune ale principalelor grupe de anticanceroase

Stadializarea cancerelor se face în funcţie de extinderea anatomică a tumorilor, atât a celor primare cât şi a celor secundare (metastaze) şi se exprimă prin nomenclatură standardizată, cunoscută sub denumirea de clasificarea TNM a tumorilor: T- tumoră, N – noduli limfatici, M – metastaze la distanţă.

Conform UICC (Uniunea Internaţională împotriva cancerului) există o scală de subcategorii notate diferit pentru fiecare din cele 3 caracteristici enumerate:

T_x – tumoră primară ce nu poate fi evaluată;
T_0 – tumoră primară nevidenţiată;
T_{1-4} – tumoră primară cu grade variate ale dimensiunii şi invaziei;
N_x – noduli limfatici regionali nu pot fi evaluaţi;

N_0 - noduli limfatici neinvadaţi de tumoră;
N_{1-4} - noduli limfatici invadaţi de tumoră în grade variate;
M_x – metastaze ce nu pot fi evaluate;
M_0 – nu există metastaze la distanţă;
M_1 - există metastaze la distanţă.

Pentru fiecare cancer există o clasificare TNM individualizată care permite stadializarea cancerului.

Importanţa cunoaşterii clasificării TNM:
- individualizarea tratamentului în funcţie de stadiul bolii;
- decelarea precoce a metastazelor, ceea ce permite iniţierea precoce a tratamentului cu creşterea şanselor de vindecare sau prelungirea supravieţuirii;
- evaluarea corectă a prognosticului bolnavului.

Ciclul celular

Cunoaşterea cineticii ciclului celular este esenţială pentru utilizarea corectă a agenţilor antineoplazici şi pentru cercetarea substanţelor noi cu potenţial efect anticanceros, deoarece o parte dintre aceştia acţionează specific într-o anumită fază a ciclului celular. Ei se numesc „dependenţi (specifici) de fază". Alţi agenţi antineoplazici acţionează pe tot parcursul ciclului celular, afectând ADN-ul preformat şi se numesc „independenţi (nespecifici) de fază".

De exemplu, majoritatea anticanceroaselor acţionează asupra sintezei ADN, ca urmare ele sunt mai active în faza S (de sinteză a ADN-ului); altele, care blochează formarea fusului de diviziune sunt active în faza M (de mitoză). Ele îşi exercită efectul numai asupra celulelor cu diviziune rapidă, atât asupra neoplasmelor, cât şi asupra ţesuturilor normale, cu proliferare rapidă (măduva spinării, foliculii piloşi, epiteliul intestinal). De aceea toxicitatea lor mare, limitează utilizarea acestor agenţi citotoxici.

Tumorile cu proliferare lentă sunt mai sensibile la acţiunea agenţilor independenţi de fază.

Deşi există diferenţe în ceea ce priveşte durata lui, fazele ciclului celular sunt aceleaşi pentru toate celulele şi anume: (Fig. XV.2.)

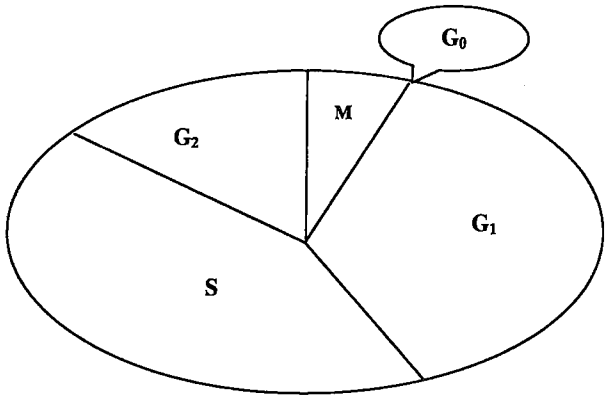


Fig. XV.2. Fazele ciclului celular
S - sinteza şi replicarea ADN-ului, G_2 – sinteza componentelor necesare mitozei, M – mitoza, G_0 – repaus, G_1 – sinteza componentelor ADN

- G_1 – faza de presinteză (sinteza enzimelor necesare formării ADN);
- S – faza de sinteză a ADN-ului (replicarea ADN-ului);
- G_2 – faza postsintetică (sinteza componentelor necesare mitozei);
- M – faza de mitoză (diviziunea celulei);
- G_0 – faza nonproliferativă (repaus).

O parte din celule trec direct în ciclul următor (lipseşte faza G_0), altele se diferenţiază pe parcursul acestei faze (G_0) în: celule care nu mai sunt capabile de diviziune şi numeroase celule (în cazul ţesuturilor cu proliferea lentă) care rămân timp îndelungat în această fază.

Celulele lezate care ajung în faza G_1/S vor fi supuse apoptozei, dacă gena p53 este intactă şi îşi exercită normal funcţia. Dacă nu, celulele trec în faza S, determinând dezvoltarea celulelor rezistente.

Farmacocinetica agenţilor citotoxici

Citotoxicele omoară celulele neoplazice după o cinetică de ordinul I, exponenţială, raportul de celule tumorale distruse fiind constant, indiferent de numărul total de celule.

La pacienţii cu cancere avansate (mai mult de 10^{12} celule tumorale, când tumora depăşeşte 1 kg, în momentul diagnosticării) administarea unei doze tolerabile de citostatic eficient induce remisiunea clinică a neoplasmului (distruge 99,9% din celulele tumorale), precum şi ameliorarea simptomatologiei. Totuşi rămân 10^9 celule tumorale (tumoră sub 1 g şi nedecelabilă clinic) la nivelul organismului, unele dintre acestea prezentând rezistenţă dobândită la agentul citostatic folosit, altele fiind prezente la nivelul „sanctuarelor farmacologice" (reprezintă zone la nivelul cărora concentraţii eficiente ale citostaticului sunt foarte greu de atins).

Atunci când sunt folosiţi agenţi antitumorali dependenţi de fază celulele tumorale stem trebuie să se afle în faza sensibilă a ciclului celular (nu în faza G_0), astfel încât programarea tratamentului este foarte importantă.

Terapia combinată a agenţilor citostatici cu toxicitate şi mecanism de acţiune diferite este adesea necesară pentru a evita distrugerea logaritmică limitată obţinută prin monoterapie. Dacă agenţii folosiţi nu au toxicitate foarte asemănătoare, ei pot fi utilizaţi în schemele combinate la doze aproximativ egale cu cele folosite în monoterapie, obţinându-se efecte citotoxice aditive (uneori chiar efecte de potenţare) şi, eventual, distrugerea subclonelor rezistente.

Eficacitea terapiei combinate este azi validată în multe forme de cancer şi reprezintă terapia standard în tratamentul curativ al cancerului testicular şi al limfoamelor şi paliativ pentru multe alte tipuri de cancere.

Cinetica ciclului celular este importantă pentru conducerea terapiei anticanceroase deoarece explică, în parte, eficienţa limitată a unor agenţi citostatici. În general, agenţii dependenţi de fază s-au dovedit mai eficienţi în tumori ale sângelui, cele cu proporţie relativ mare de celule proliferative sau cu rată mare de creştere. Agenţii independenţi de fază se folosesc pentru tumori solide, cu rată de creştere redusă sau crescută. În toate cazurile, agenţii citostatici eficienţi sterilizează sau inactivează celulele stem. Celulele non-stem (de exemplu, cele diferenţiate ireversibil) sunt considerate „sterile" prin definiţie şi reprezintă o componentă semnificativă a cancerelor.

Scopul (etapele) terapiei anticanceroase este:

1. inducerea remisiunii (distrugerea unui număr cât mai mare de celule anormale); ritmul de creştere a tumorii va creşte astfel, dar creşte şi sensibilitatea acesteia la chimioterapie;
2. consolidarea remisiunii (10^6 celule tumorale reprezintă o remisiune de durată); în aceasta perioadă apar cel mai frecvent recidivele precoce sau tardive ale bolii;
3. tratament de întreţinere;
4. vindecarea prin omorârea celulelor tumorale restante datorită rezistenţei imune, umorale sau celulare obţinute în perioada tratamentului de întreţinere.

Rezistenţa celulelor canceroase la agenţii antitumorali reprezintă o problemă majoră a chimioterapiei anticanceroase. Ea este de două tipuri: *primară* (de exemplu cancerul pulmonar cu

celule mari, de colon, melanomul malign) sau *dobândită,* de regulă ca urmare a unor modificări genetice. Cauzele dezvoltării rezistenţei pot fi:

a) de ordin farmacocinetic:
   - deficit al sistemului transportor al medicamentului (acesta nu mai intră în celulă în concentraţie suficientă);
   - efluxul crescut al agentului citostatic (alcaloizi de Vinca, antracicline, dactinomicina);
   - amplificarea inactivării citostaticului (agenţi alchilanţi, antimetaboliţi);
   - deficienţa bioactivării citostaticului (antimetaboliţi).
b) de ordin farmacodinamic
   - deficienţa enzimei ţintă sau a receptorilor ţintă (metrotrexat, epipodofilotoxine);
   - creşterea proceselor reparatoare ale efectului produs de citostatic (agenţi alchilanţi, derivaţi de platină)
c) altele
   - aparţia unui fenotip multirezistent la variaţi agenţi anticanceroşi cu structuri chimice diferite după expunerea la un agent unic. Fenomenul este semnificativ clinic pentru antibiotice antracicline, alcaloizii de Vinca, taxani şi epipodofilotoxine şi este adeseori asociat cu exprimarea amplificată a unei gene normale (MDR1), genă responsabilă de sinteza unei glicoproteinede suprafaţă (glicoproteina P) implicată în efluxul agenţilor citostatici. Glicoproteina P foloseşte energie (ATP) pentru efluxul diferitelor molecule „străine" de la nivelul celular. Multirezistenţa poate fi anulată experimental prin utilizarea blocantelor canalelor de calciu (tip verapamil) sau alte inhibitoare ale transportului;
   - expresia amplificată a unei proteine de multirezistenţă (MRP), proteină care aparţine familiei transportorilor transmembranari dependenţi de ATP şi care creşte rezistenţa la produşi naturali (antracicline, alcaloizi de Vinca, epipodofilotoxine).

1.2. BAZE FARMACOLOGICE

1.2.1. Definiţie

Anticanceroasele sunt substanţe capabile să reducă volumul tumorii, să amelioreze starea clinică, să prelungească supravieţuirea sau să inducă vindecarea bolnavilor cu afecţiuni canceroase.

1.2.2. Clasificare

Clasificarea citostaticelor în funcţie de modul de acţiune

1. agenţi alchilanţi
   - mecloretenamina
   - clorambucil
   - ciclofosfamida
   - ifosfamida
   - melfalan
   - tiotepa
   - busulfan
   - carmustin, lomustin, semustin, fotemustin
   - streptozocina

2. alţi compuşi cu acţiune probabil alchilantă - dacarbazina
- altretamina
- temozolomid

3. antimetaboliţi - antagonişti ai acidului folic (metotrexat)
- antagonişti ai purinelor (6–mercaptopurina, 6–tioguanina, fludarabina, cladribina, pentostatina, acid micofenolic)
- antagonişti ai pirimidinelor (5–fluorouracil, capecitabina, citarabina, gemcitabina, floxuridina)

4. toxice ale fusului de diviziune - alcaloizi din plante (vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina)
- taxani (paclitaxel, docetaxel)

5. inhibitori ai ADN-topoizomerazei - podofilotoxine (etoposid, teniposid)
- camptotecine (topotecan, irinotecan)

6. antibiotice - antracicline (doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina, mitoxantrona)
- actinomicete (dactinomicina)
- mitomicina
- bleomicina
- plicamicina

7. enzime – asparaginaza

8. alte antineoplazice - derivaţi de platină (cisplatina, carboplatina, oxaliplatina)
- metilhidrazine (procarbazina)
- estramustin
- hidroxicarbamida
- miltefosin
- tretinion

9. anticorpi monoclonali - rituximab
- trastuzumab
- alemtuzumab

10. agenţi fotosensibilizanţi - verteporfin
- temoporfin

11. agenţi hormonali - steroizi (androgeni, estrogeni, progesteroni, prednison, megestrol, medroxiprogesteron)
- antagonişti ai receptorilor estrogeni (tamoxifen, raloxifen, toremifen)
- antagonişti ai receptorilor androgeni (flutamid, bicalutamid)
- inhibitori enzimatici ai biosintezei hormonilor (aminoglutetimida, formestan, exemestan, anastrozol, letrozol)
- agonişti GRH (goserelin, leuprorelina, triptorelin)
- anticorticoizi (mitotan)

1.2.3. Farmacoterapie

Tratamentul anticanceros trebuie stabilit şi efectuat de către medicul specialist oncolog în funcţie de tipul şi stadiul tumorii şi de starea pacientului. Acesta cuprinde asocierea terapiei farmacologice (chimioterapie) cu tratamentul chirurgical şi/sau radioterapie, imunoterapie. Scopul

este curativ (eradicarea fiecărei celule neoplazice) sau paliativ (ameliorarea simptomelor şi evitarea toxicităţii potenţial letale), atunci când vindecarea nu este posibilă.

Chimioterapia este indicată atunci când cancerul este diseminat şi nu poate fi eradicat chirurgical şi ca medicaţie adjuvantă la tratamentul chirurgical şi radiologic.

Principii ale chimioterapiei:
- asocierea de chimioterapice urmăreşte obţinerea de rezultate superioare celor obţinute prin monoterapie;
- iniţierea tratamentului este esenţială pentru durata de supravieţuire a bolnavului;
- tratamentul trebuie să fie precoce în cazul tumorilor curabile;
- polichimioterapia intensivă folosită în cazul tumorilor incurabile poate duce la creşterea morbidităţii şi a suferinţei pacientului, fără a ameliora suferinţa sau a creşte durata de supravieţuire a acestuia.

2. AGENŢI ALCHILANŢI

2.1. BAZE FARMACOLOGICE

2.1.1. Definiţie

Sunt substanţe care conţin în moleculă grupări alchil foarte reactive, avide de electroni, capabile să formeze legături covalente cu grupările nucleofile (-SH, $-NH_2$, -OH, $-COO^-$, $-PO_3^{3-}$) şi cu grupările imidazolice ale celulelor ţintă. Se formează ioni carboniu intermediari sau complexe de tranziţie cu moleculele ţintă.

Efectul citotoxic se realizează prin alchilarea ADN-ului (N_7 al guaninei este cel mai susceptibil formării legăturilor covalente), acesta reprezentând probabil procesul major care duce la moartea celulară.

2.1.2. Clasificare

Funcţie de structura chimică, agenţii alchilanţi se clasifică astfel:

a) derivaţi de azot muştar (azotiperite, bis(cloroetil)amine) - mecloretenamina
- ciclofosfamida
- ifosfamida
- clorambucil
- melfalan

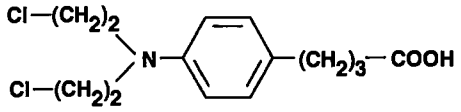
b) derivaţi de nitrosouree - carmustin (BCNU)
- lomustin (CCNU)
- semustin (metil-CCNU)
- fotemustin

c) aziridine - tiotepa (etilenimină)
- trietilenmelamina

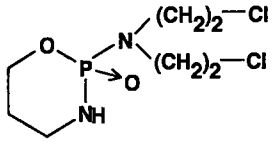
d) derivaţi alchilsulfonaţi - busulfan

e) alte structuri – streptozocin

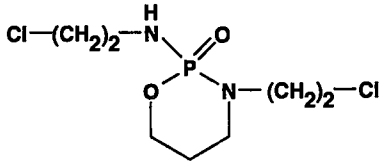
Analogi de azot muştar



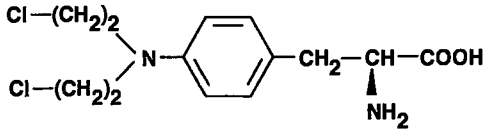
Clorambucil



Ciclofosfamida

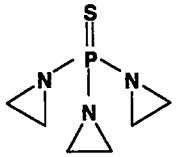


Ifosfamida



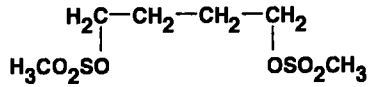
Melfalan

Derivaţi de etilenimină



Tiotepa (trietilentiofosforamida)

Derivaţi alchil sulfonaţi



Busulfan

Fig. XV.3. Structurile chimice ale unor antineoplazice agenţi alchilanţi, derivaţi de azot muştar, etilenimine şi alchil sulfonaţi

Relaţii structură – acţiune

- deşi sunt structuri chimice diferite, au în comun capacitatea de a furniza grupări alchil macromoleculelor biologice vitale ale organismului (de ex. ADN), în condiţii fiziologice.
- derivaţii de azot muştar:
- gruparea bis (2 cloroetil) imprimă activitate biologică;
- radicalul R al grupării bis (2 cloroetil) creşte stabilitatea şi permite obţinerea de preparate cu administrare orală (ex.: fenilalanina – melfalan, acid aminofenilbutiric – clorambucil);
- nucleul aromatic (puternic respingător de electroni), prin reducerea ratei de ciclizare şi a formării ionului carboniu, scade posibilitatea interacţiunii substanţei cu alte celulele (sanguine, tisulare) şi astfel permite o mai bună distribuţie a acesteia la nivelul tumorii;
- diferenţele în ceea ce priveşte acţiunea diferitelor substanţe in vivo sunt date de proprietăţile fizico-chimice ale acestora (lipofilie, stabilitatea în soluţie apoasă, constanta de disociere, etc.).

2.1.3. Farmacodinamie

Mecanismul general de acţiune

1. principal: ciclizare intramoleculară cu formarea unui ion intermediar şi transferul unei grupări alchil către ADN (în principal la N_7 al guaninei)
2. secundar (pentru derivaţii de nitrosouree): carbamoilarea resturilor de lizină ale proteinelor prin formarea de izocianaţi; pot acţiona pe ADN mono- sau bicatenar, formând punţi intra- sau intercatenare, ce vor împiedica funcţiile normale ale ADN-ului, astfel sunt mai activi asupra celulelor în replicare rapidă
   - asupra celulelor care nu se divid sunt mai puţin activi, deoarece enzimele reparatorii (topoizomeraza II) au timp să refacă molecula de ADN înainte de următoarea diviziune celulară
   - acţionează pe întreg ciclul celular, dar mai susceptibile la acţiunea alchilantă sunt celulele în fazele G_1 (la sfârşit), S şi G_2.

Acţiunea anticanceroasă

- efectele farmacologice se datorează efectului toxic sistemic şi efectului vezicant direct asupra ţesuturilor în cazul administrării topice (de ex. în cancerele cutanate)

Rezistenţa

- creşterea capacităţii de reparare a leziunilor ADN (topoizomeraza II);
- scăderea permeabilităţii celulare la citotoxic (melfalan, mecloretamină);
- creşterea producţiei de glutation, care va inactiva agentul alchilant fie direct (prin conjugare) fie prin intermediul S-glutationtransferazei, enzimă care catalizează conjugarea;
- creşterea ratei de metabolizare a formei active ale ciclofosfamidei (aldehid-dehidrogenaza);
- dacă o tumoră este rezistentă la un agent alchilant, de regulă este rezistentă şi la ceilalţi, cu excepţia derivaţilor de nitrosouree (justifică terapia combinată cu doze mari de agenţi alchilanţi).

2.1.4. Farmacotoxicologie

- toxicitatea este doză-dependentă şi apare în special în cazul ţesuturilor cu turn-over rapid (măduva spinării, tract gastro-intestinal, gonade);
- la administrarea i.v. apar: greaţă, vomă (prin mecanism central); antagoniştii 5-HT_3 (granisetron, ondansetron) scad greaţa şi voma;
- BCNU şi mecloretamina la administrare s.c. produc necroză tisulară şi determină apariţia de cruste cutanate;

Reacţii adverse la nivelul aparatelor şi sistemelor:

- **măduva spinării:**
- mielosupresie
  - leucopenie (determină infecţii severe);
  - trombocitopenie (determină apariţia accidentelor hemoragice);
  - eritropenie (minoră, eritrocitele au durată de viaţă mai mare);
- este dependentă de doză;
- este accentuată de administrarea concomitentă de alte mielosupresive sau radioterapie (dacă este necesară asocierea se scad dozele de citostatic);
- schema terapeutică este intermitentă pentru a permite refacerea măduvei spinării;
- **sistemul imun**: imunosupresie celulară şi umorală (se utilizează în tratamenul unor boli autoimune), reversibilă la dozele folosite în protocoalele anticanceroase;
- **aparat digestiv**:
  - ulceraţii ale mucoasei cavităţii bucale;
  - denudări intestinale;
  - boala venooclusivă a ficatului;
- **aparat respirator**: fibroză pulmonară;

- **aparat cardiovascular**: ulceraţii venoase;
- **sânge**: leucemie acută non-limfocitară (frecvent la aproximativ 4 ani de terapie);
- **SNC**: greaţă, vomă, convulsii, paralizie, comă;
- **aparat reproducător**: amenoree, azoospermie, insuficienţă ovariană sau testiculară (sechele tardive).

2.2. MEDICAMENTE ALCHILANTE

MECLORETENAMINA

Sin: clormetina, mustargen, muştar nitrogen

Fcin.:
- transformare rapidă la nivelul organismului sau în soluţii apoase;
- administrare i.v.

Fdin.:

Mecanism de acţiune: pierde un atom de clor → rezultă un intermediar reactiv care alchilează N_7 al guaninei în unul sau ambele lanţuri ADN → are loc formarea de legături transversale între moleculele de guanină din ADN şi/sau depurinarea, cu ruperea catenelor de ADN.

Ftox.:
- greaţă, vărsături (este foarte puternic emetizant, azi se utilizează mai rar);
- supresie medulară (leucopenia şi trombocitopenia sunt factori limitanţi ai terapiei cu mecloretenamină);
- necroză tisulară la administrarea i.v., dacă extravazează (tratament: infiltraţii locale cu soluţie de tiosulfat de sodiu, comprese cu gheaţă);
- efecte secundare asupra aparatului reproducător masculin şi feminin

Fepid.:

CI:
- în primul trimestru de sarcină, se administrează cu prudenţă pe parcursul trimestrelor II şi III;
- alăptare

Fter.:

Boala Hodgkin (proliferare malignă a celulelor sistemului limfoid, caracteristice sunt celulele Sternberg-Reed care au un nucleu simetric „în oglindă") în schema MOPP (M – meclormetenamina, O – oncovin = vincristină, P – prednisolon, P – procarbazină)

Fgraf.:
- monoterapie: 0,4 mg/kg i.v. (10 mg/m^2 i.v la 3-4 săptămâni sau 2,5 mg/m^2 i.v. /săptămână)

CICLOFOSFAMIDA

Fcin.:
- absorbţie bună după administrare p.o.;
- metabolizare - hidroxilare enzimatică sub acţiunea citocrom P450 (CYP2B) cu formarea de 4-hidroxi-ciclofosfamidă (tautomer ciclic al aldofosfamidei), metabolit activ; aceasta este apoi oxidată (aldehid-oxidază) la nivel hepatic sau în ţesuturile tumorale formând carboxi-fosfamidă şi 4-ceto-ciclofosfamidă, metaboliţi cu activitate biologică redusă (astfel se explică toxicitatea hepatică relativ scăzută a ciclofosfamidei);
- 4-hidroxi-ciclofosfamida şi aldofosfamida sunt transportate la ţesuturile ţintă, unde aldofosfamida este clivată spontan, generând fosforamid-iperită şi acroleină;
- fosforamid-iperita este responsabilă de acţiunea antitumorală, iar acroleina de cistita hemoragică, efect secundar al terapiei cu ciclofosfamidă;
- concentraţii sangvine maxime se ating după administrarea p.o. la 1 oră, iar timpul de înjumătăţire este de aproximativ 7 ore.

Fdin.:

Mecanism de acţiune: compuşii hidroxilaţi sunt scindaţi neenzimatic rezultând compuşi citotoxici: acroleina şi fosforamid-iperită.

Ftox.:

Efecte secundare:
- greaţă, vomă, diaree;
- mielosupresie moderată (trombocitopenie mai redusă);
- alopecie temporară ;
- cistită hemoragică (acroleina). *Tratament*: se hidratează bine pacientul (cel puţin 2 litri de lichid pe zi p.o. sau i.v.), se administrează *mesna,* compus sulfhidril care reacţionează cu acroleina în mediul acid al tractului urinar;

Atenţie! se întrerupe administrarea la apariţia disuriei sau hematuriei;
- tulburări datorate insuficienţei gonadale (amenoree, respectiv atrofie testiculară), care duc în final la sterilitate;
- nu are efect vezicant → nu produce reacţii locale la administrarea paravenoasă şi nici tromboflebită la administrarea i.v.

Fepid.:

Interacţiuni: inductorii enzimatici (fenobarbital) măresc metabolizarea, dar nu influenţează toxicitatea sau activitatea terapeutică la om

Fter.:
- spectru larg, se foloseşte atât în monoterapie cât şi în scheme terapeutice, în administare p.o. (avantaj) sau i.v.

Indicaţii terapeutice:
- afecţiuni neoplazice: limfomului Burkitt (limfom non- Hodgkin cu grad de malignizare ridicat, dar cu şanse de vindecare, asociat cu infecţia cu virusul Epstein – Barr), mielom multiplu, leucemie limfocitară cronică, carcinom pulmonar, mamar, cervical, ovarian, neoplasme la copii (retinoblastom, neuroblastom)
- afecţiuni non-neoplazice (datorită proprietăţilor imunosupresive): controlul rejetului de grefă post-transplant, granulomatoza Wegener, sindromul nefrotic şi poliartrita reumatoidă refractară

Fgraf: - p.o.: 3,5-5 mg/kg 10 zile;
- i.v.: 1 g/m^2 doză unică

IFOSFAMIDA

- analog al ciclofosfamidei

Fcin.:
- metabolizare - hidroxilare enzimatică sub acţiunea citocrom P450 (CYP3A) spre deosebire de ciclofosfamidă, ceea ce ar explica diferenţele din punct de vedere farmacocinetic, farmacodinamic şi farmacotoxicologic ale celor două substanţe: activare mai lentă in vivo, trombocitopenie mai severă, neurotoxicitate severă

Ftox.:

Efecte secundare:
- neurotoxicitate → instalarea comei şi morţii, apariţia de procese maligne secundare după câţiva ani de tratament (efecte mutagene şi carcinogene), datorate probabil cloracetaldehidei (metabolit al ifosfamidei)
- trombocitopenie severă

Fter.:
- cancer testicular;
- sarcoame la adult şi copil;
- carcinom pulmonar, cervical;
- limfoame

CLORAMBUCIL

Cel mai puţin toxic agent alchilant, derivatul de azotiperită cu acţiunea cea mai lentă. Este avantajos în administrare p.o., în tratament cronic.

Fcin.:
- absorbţie bună după administrare orală;
- metabolizare aproape completă.

Fdin.:
- efectul citotoxic este asemănător derivaţilor de azot muştar

Ftox.:
- toxicitate acută: greaţă, vomă (peste 20 mg p.o.);
- toxicitate cronică: alopecie, mielotoxicitate moderată, gradată şi rapid reversibilă la întreruperea terapiei, rar: gastrită hemoragică, hepatotoxicitate, fibroză pulmonară, convulsii, dermatită

Fter.:
- de primă alegere în leucemie limfocitară cronică şi macroglobulinemia primară (Waldenström);
- afecţiuni non-neoplazice (vasculite asociate artritei reumatoide, anemie hemolitică autoimună cu aglutinine reci);
- tratamentul se face pe termen lung (luni, ani)

Fgraf.:
- 0,1 mg/kg/zi p.o, după 3-4 săptămâni doza de întreţinere este 2-4 mg/zi

MELFALAN

Derivat fenilalaninic de azotiperită

Fcin.:
- biodisponibilitate variabilă în funcţie de calea de administrare, absorbţie incompletă şi inconstantă după administrare p.o., 20-50% se elimină digestiv, 10-15% se elimină nemodificat în urină

Ftox.:
- este foarte iritant chiar la nivelul seroaselor (administarea i.p. este precedată de administarea unui anestezic local);
- nu prezintă la doze uzuale: alopecie, disfuncţii renale sau hepatice.

Fter:
- frecvent utilizat mai ales în terapia mielomului multiplu (prezintă avantajul administrării orale), cancerului ovarian şi a melanoamelor;
- tratamentul se face sub controlul hemogramei.

DERIVAŢII DE NITROSOUREE

Diferă de derivaţii convenţionali de azotiperită, atât din punct de vedere farmacologic cât şi toxicologic.

Cei mai cunoscuţi sunt:

BCNU – carmustin (R = - CH_2-CH_2Cl);

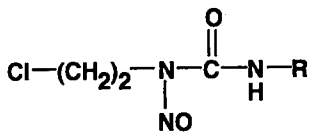
CCNU – lomustin (R = - C_6H_{11});

fotemustin (R = - C_2H_4-PO-$(OC_2H_5)_2$)

metil – CCNU – semustin (R = -C_6H_5-CH_3);

- primii doi prezintă interes deosebit datorită lipofiliei crescute şi deci a capacităţii mari de a străbate BHE.

Derivaţi de nitrosouree



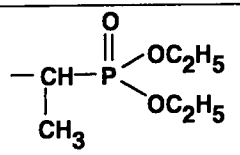
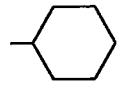
Denumirea	R
Carmustin	$-(CH_2)_2Cl$
Fotemustin	
Lomustin	

Fig. XV.4. Structurile chimice ale unor antineoplazice agenţi alchilanţi, drivaţi de nitrosouree

Particularitate: nu dau rezistenţă încrucişată cu celelalte substanţe alchilante.

Fcin:
- sunt activaţi neenzimatic, rezultă derivaţi cu activitate alchilantă sau carbamoilantă;
- sunt foarte liposolubili, traversează BHE (realizează concentraţii sanguine de 15-30-49% în SNC faţă de restul sângelui), sunt utili în tumorile cerebrale;
- nivelurile active ale metaboliţilor activi se ating după 1-4 ore;
- excreţie la nivel renal (30-80% se regăseşte la 24 de ore în urină sub forma produşilor de degradare).

Fdin.:
- sunt independenţi de fază;
- alchilează ADN în poziţia O_6 a guaninei.

Ftox.:
- mielosupresie tardivă (cu un maxim la 4-6 săptămâni de tratament pentru carmustin);
- boală veno-ocluzivă hepatică;
- insuficienţă renală;
- leucemii secundare.

Fter.:
- tumori cerebrale primare sau secundare;
- tumori gastro-intestinale;
- melanoame;
- boala Hodgkin (mai puţin activi în alte tipuri de limfoame).

Fgraf.:
- monoterapie: 150-200 mg/m^2 în perfuzie i.v., obligatoriu cu pauză de 6 săptămâni;
- terapie combinată: 25-50% din dozele uzuale

BUSULFAN

Str. chim.: derivat de alchilsulfone
Fcin.:
- excretat aproape complet în urină sub formă acid metansulfonic;
- copii sub 18 ani tolerează doze mai mari (excretă mai rapid substanţa).

Fdin.:
- în doze mici prezintă specificitate mare pentru seria granulocitară, fiind valoros în tratamentul leucemiei mieloide cronice (LMC), la creşterea dozelor poate apare la unii pacienţi pancitopenie gravă şi prelungită.

Ftox.:
- mielosupresie;
- leucemie;
- hiperuricemie în faza iniţială a tratamentului; se asociază alopurinol;
- pigmentarea pielii.

La doze mari:
- fibroză pulmonară;
- insuficienţă adrenală;
- cataractă;
- ginecomastie.

Fepid.:
Interacţiuni:
- accelerează clearance-ul fenitoinei

Fter.:
- LMC, dozele sunt ajustate funcţie de răspunsul terapeutic (hemogramă), scopul este de a reduce numărul de leucocitelor sub 10 000/mm^3;
- deşi efectul benefic în LMC este recunoscut (remisiune clinică la 85-90% dintre pacienţi), astăzi busulfanul este înlocuit cu alfa-interferon şi hidroxiuree;
- policitemia vera;
- mielofibroză.

STREPTOZOCIN

Compus natural, derivat din *Streptomyces acromogenes*, iniţial descoperit ca antibiotic.
Str. chim.: glucozometilnitrosouree
Fcin.:
- administrare parenterală;
- T1/2 15 minute;
- 10-20% se elimină urinar.

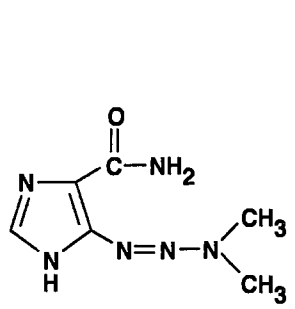
Ftox.:
- toxicitate medulară minimă;
- rar, hepatită.

Fter.:
- carcinoame pancreatice secretoare de insulină (prezintă afinitate crescută pentru celulele beta ale insulelor Langerhans pancreatice);
- ocazional în limfoamele non-Hodgkin.

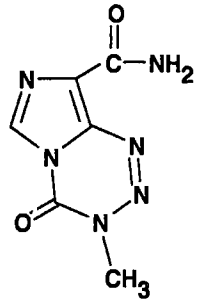
Fgraf.:
- 500 mg/m^2 o priză pe zi, 5 zile, cură care se repetă la 6 săptămâni i.v.;
- sau 1000-1500 mg/m^2 săptămânal timp de două săptămâni.

3. ALŢI COMPUŞI CU ACŢIUNE PROBABIL ALCHILANTĂ

Derivaţi imidazolici



Dacarbazina



Temozolomida

Fig. XV.5. Structurile chimice ale unor antineoplazice derivaţi de imidazol, cu probabilă acţiune alchilantă

DACARBAZINA

Compus sintetic, derivat dimetiltriazenic al imidazolcarbamidei.
Fdin.:
Mecanism de acţiune: N-demetilare sub acţiunea SOMH, rezultă derivaţi monometilaţi care se descompun spontan rezultând diazometan (generează ion carboniu cu acţiune citotoxică) şi carboxamidă (se elimină urinar);
- independent de fază

Ftox.:
- efecte secundare marcate: greaţă, vomă, mielosupresie

Fter.:
- melanom malign;
- boala Hodgkin;
- sarcoame de ţesuturi moi.

ALTRETAMINA

Str. chim.: hexametilmelamina
Fcin.:
- se administrează p.o. (este relativ insolubilă);
- prin demetilare rezultă metaboliţi activi.

Ftox.:
- greaţă, vomă;
- neuropatii periferice şi centrale;
- mielosupresie moderată.

Fter.: cancer ovarian

TEMOZOLOMIDA

- analog al dacarbazinei, activat spontan

Fter.:
- gliom malign

4. ANTIMETABOLIŢI ŞI ANALOGI STRUCTURALI

Farmacodinamie:

Mecanism de acţiune: inhibă sinteza precursorilor nucleotidici purinici (guanina, purina) sau pirimidinici (uracil) sau intră în competiţie cu aceştia în sinteza ADN sau ARN;

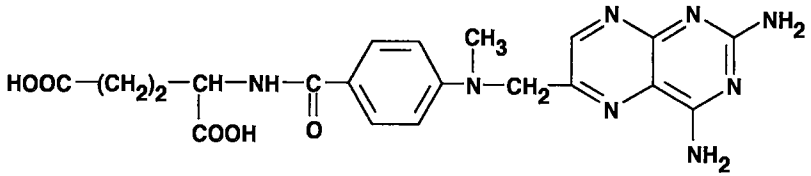
- acţionează specific în faza S a ciclului celular

Clasificare în funcţie de mecanismul de acţiune:

I. analogi structurali ai acidului folic: metotrexat (MTX)
II. antagonişti ai purinelor: 6 – mercaptopurina (6MP)
6 – tioguanina (6TG)
fludarabinfosfat
cladribina
pentostatin
III antagonişti ai pirimidinelor: 5 – fluorouracil (5FU)
floxuridina (FUdR)
citarabina
capecitabina
gemcitabina

4.1. ANALOGI STRUCTURALI AI ACIDULUI FOLIC

METOTREXAT



Metotrexat

Fig. XV.6. Structura chimică a metotrexatului, antineoplazic antimetabolit (antagonist al acidului folic)

Relaţie structură-acţiune:

- acidul folic şi analogii sunt molecule foarte polare; nu traversează BHE şi necesită sisteme specifice de transport pentru a pătrunde în ţesutul mamar;
- există două sisteme specifice de transport: 1 – receptor pentru folat, cu mare specificitate pentru acidul folic, dar mai puţin faţă de analogii acestuia şi 2 – proteină transportoare folat, cu specificitate mare pentru analogi;
- la nivel intracelular resturile glutamat sub acţiunea folilpoliglutamat sintetazei formează metotrexat poliglutamat, care traversează foarte greu membranele celulare, ceea ce explică retenţia de durată a metotrexatului la nivelul ţesuturilor tumorale sau non-tumorale (hepatic);
- forma poliglutamat prezintă afinitate mai mare pentru enzimele folat dependente necesare sintezei purinelor şi timidilatului, decât forma monoglutamat;
- trimetrexatul este liposolubil, traversează cu uşurinţă BHE, dar are activitate antitumorală redusă, însă s-a dovedit a fi agent antiparazitar eficient în terapia pneumoniei cu *Pneumocystis carinii;*
- permetrexed, analog cu spectru larg de acţiune (atât asupra DHFR, cât şi asupra enzimelor dependente de folat implicate în sinteza purinelor şi a timidilatului) s-a dovedit, în studiile efectuate, eficient în cazul cancerului de colon, a mezoteliomului şi carcinomului pulmonar cu celule mari;

Fcin.:

- absorbţie bună după administrare p.o., i.m., i.v., intratecal; se poate administra şi intraventricular;
- distribuţie trifazică: 1- fază rapidă, 2- faza care reflectă clearance-ul renal (T1/2 2-3 ore) şi 3- T1/2 8-10 ore, excesiv prelungit în cazul insuficienţei renale; poate fi cauza toxicităţii asupra măduvei spinării şi tractului gastro-intestinal;
- legare de proteinele plasmatice 50%; la asocierea cu fenitoină, sulfonamide, salicilaţi, tetracicline, cloramfenicol pot apărea interacţiuni de deplasare cu creşterea concentraţiei plasmatice libere a MTX;
- nu traversează BHE (numai 3% din concentraţia sangvină se regăseşte în LCR), pentru acţiune la nivel cerebral se administrează intratecal sau se administrează peste 1,5 g/m^2, în asociere cu leucovorin (antagonist al acidului folic);
- se concentrează în: epiteliul intestinal, organe (ficat, rinichi), tegument, lichid de ascită şi pleural (acestea pot reprezenta spaţii de depozitare şi eliberare a MTX, cu creşterea concentraţiei plasmatice şi a toxicităţii);
- biotransformare (mai ales când se administrează doze mari): în prezenţa poliglutamaţilor (cofactori); prin 7 – hidroxilare formează derivaţi puţin hidrosolubili (apare risc de cristalurie);
- eliminare renală nemodificat (aproape 90%); în cantitate mică se elimină digestiv.

Fdin:

Mecanism de acţiune:

- este antagonist al acidului folic, inhibă dihidrofolatreductaza (DHFR);
- inhibiţia este reversibilă numai în condiţiile creşterii foarte mari a concentraţiei de dihidrofolat (FH_2) sau a administrării de *leucovorin* (5-formil tetrahidrofolat; acid folinic);
- scăderea concentraţiei de tetrahidrofolat (FH_4) duce la scăderea biosintezei de acid timidilic, metionină, serină, purine, ceea ce duce la scăderea sintezei de ADN, ARN şi proteine;
- inhibă de asemenea şi enzimele folat-dependente ale sintezei de novo a purinei şi timidilatului (astfel s-au descoperit alţi analogi antagonişti ai acidului folic care să acţioneze specific asupra acestor enzime folat-dependente: raltitrexed, lometrexol, permetrexed);
- este dependent de fază (faza S a ciclului celular) şi are eficienţă maximă în faza de creştere celulară logaritmică .

Rezistenţa la MTX

1. producerea unei gene „copie", care codifică DHFR şi creşte sinteza DHFR;
2. producerea unei DHFR cu afinitate scăzută pentru MTX;
3. modificări la nivelul mecanismului de transport al MTX, cu scăderea concentraţiei intracelulare de MTX;
4. scăderea formării de MTX – poliglutamat, cu ieşirea FH_4 din celulă;
5. celulele care nu proliferează nu sunt sensibile la MTX (rezistenţă primară).

Ftox.:

Efecte secundare:

- frecvent: - stomatită, greaţă, vomă, diaree;
  - mielosupresie (cu un maxim între zilele 5-10), reversibilă rapid în caz de organe de excreţie indemne;
  - eritem, urticarie, erupţii cutanate, alopecie;
  - acestea pot fi parţial prevenite prin administrarea de leucovorin în doze mici
- rar: - afectare renală (la doze mari);
  - fibroză hepatică, ciroză (la administrare timp îndelungat în cazul terapiei psoriazisului şi artritei reumatoide); tratamentul se face sub controlul funcţiei hepatice, la fiecare 6 luni;
  - afectare pulmonară (reversibilă, la copii);
- la administrarea intratecală pot apare: meningită subacută, cefalee, febră, convulsii, encefalopatii.

Fepid:
CI: - sarcină (efect teratogen)
- administrat la gravide în primul trimestru de sarcină asociat cu misoprostol (analog de PG E_1) are efect abortiv
- insuficienţă hepatică, insuficienţă renală gravă.

Interacţiuni:
- interferă cu mecanismele renale de eliminare şi cresc toxicitatea:
  - medicamentele care reduc fluxul renal (antiinflamatoare nesteroidiene);
  - acizi organici (aspirină, piperacilină, probenecid, apare competiţia pentru secreţia tubulară);
  - nefrotoxice (cisplatin).
- cresc efectele: trimetoprim, oxizii nitrici, co-trimoxazol

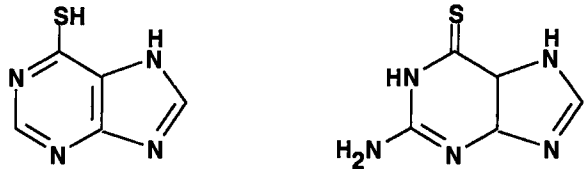
Fter.:
- leucemie acută limfoblastică (LLA) la copii (inducere şi consolidare a remisiunii la doze mari, menţinerea remisiunii);
- profilaxia sau tratamentul leucemiilor sau limfoamelor meningeale, tratamentul carcinomatozei meningeale, boală sistemică rezistentă datorită „sanctuarelor" de la nivel cerebral – administrare intratecală;
- coriocarcinoame şi alte tumori trofoblastice la femeie, cu rata de vindecare de 75% în stadii avansate şi peste 90% în stadii incipiente;
- osteosarcom;
- în asociaţii pentru limfoame non-Hodgkin, carcinom mamar, ovarian, al vezicii urinare, al capului şi gâtului;
- afecţiuni non-neoplazice: artrita reumatică, psoriazis.

Fgraf.:
- psoriazis sever: 2 mg x 5 zile p.o., apoi pauză 2 zile sau 10-25 mg săptămânal i.v.;
- artrita reumatoidă refractară: 5-15 mg doză unică sau în 24 de ore, o dată pe săptămână i.v. sau p.o. 3-6 luni;
- coriocarcinom: 1 mg/kg i.m. la două zile, 4 doze alternând cu leucovorin (0,1 mg/kg la două zile), se repetă la 3 săptămâni; se monitorizează funcţia renală, titrul urinar al gonadotropinelor este marker al evoluţiei bolii;
- leucovorin se administrează 15 mg/m^2 la 6 ore, 7 doze cu scopul de a reduce toxicitatea metotrexatului administrat în doze mari („salvează" celulele normale);

Atenţie! Metotrexat administrat în doze mari are un potenţial toxic ridicat. Se recomandă conducerea terapiei numai de către un specialist în chimioterapie experimentat şi sub monitorizarea atentă a concentraţiei plasmatice a metotrexatului.

4.2. ANTAGONIŞTI AI PURINELOR

6-MERCAPTOPURINA



6-Mercaptopurina *6-Tioguanina*

Fig. XV.7. Structurile chimice ale unor antineoplazice antimetaboliţi (antagonişti ai bazelor purinice)

Str. chim.: analog structural al hipoxantinei, la care la C_6 gruparea ceto este înlocuită cu un atom de sulf.

Fcin.:
- absorbţie inconstantă după administrare p.o.;
- biodisponibilitate după administrare p.o. scăzută (5-37%), cu o mare variabilitate interindividuală; necesită pentru optimizarea terapiei, monitorizare pe criteriul farmacocinetic (măsurarea concentraţiei plasmatice);
- metabolizare la nivel hepatic pe două căi:
- sub acţiunea tiopurin-metiransferazei eritrocitare cu formarea de compuşi metilaţi, ce vor fi apoi oxidaţi

Atenţie! Nivele scăzute ale activităţii metiltransferazei eritrocitare duc la creşterea toxicităţii mercaptopurinei.
- sub acţiunea xantinoxidazei cu formarea de acid tiouric (inactiv)

Atenţie! Alopurinol inhibă xantinoxidaza, la asocierea cu 6MP în tratamentul chimioterapic este necesară reducerea dozelor de 6MP cu aproximativ 25% (asocierea 6MP cu alopurinol este utilă, deoarece alopurinol scade uricemia apărută în urma lizei celulelor tumorale).
- traversează BHE funcţie de activitatea sistemelor de transport (funcţie de gradient);
- eliminare: renal.

Fdin.:
- analog al hipoxantinei, antagonist al purinei (alături de 6 – tioguanina)

Mecanism de acţiune:

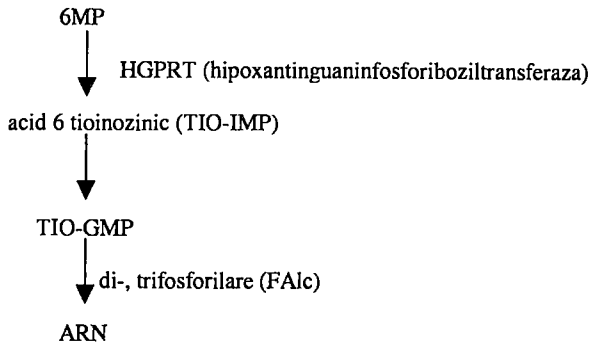


Fig. XV.8. Mecanismul de acţiune al 6-MP

- pătrunde în celula ţintă, se transformă în nucleotidul corespunzător (6-MPRP = 6-mercaptopurină riboză fosfat sau TIO-IMP), reacţie catalizată de HGPRT;
- TIO-IMP este dehidrogenată la TIO-GMP, iar acesta este fosforilat sub acţiunea fosfatazei alcaline (FAlc), putând fi încorporat în ARN;
- ca urmare a formării TIO-GMP rezultă ADN şi ARN disfuncţional.

Rezistenţa la 6-MP
1. scăderea activităţii sau absenţa HGPRT (sdr. Lesch-Nyham = lipsa HGPRT);
2. creşterea defosforilării (creşterea activităţii fosfatazei alcaline);
3. scăderea capacităţii de transport a mercaptopurinei;
4. creşterea metabolizării hepatice la acid uric sau a degradării analogilor intracelulari „activaţi";
5. alterarea inhibării alosterice a ribozilamino-5-fosfat sintetazei;
6. absenţa sau alterarea adenin-fosforibozil transferazei sau a adenozin-kinazei;

7. scăderea capacității de reparare a ADN;
8. scăderea afinității HGPRT pentru substrat (în cazul acesta apare, de regulă, rezistență încrucișată pentru analogii purinici).

Ftox.:
- greață, vomă, diaree;
- hiperuricemie și hiperuricozurie (distrugere celulară cu eliberarea unei cantități mari de purine și inhibarea conversiei acidului inozinic la precursori ADN);
- mielosupresie gradată – impune uneori discontinuitatea tratamentului;
- hepatotoxicitate (necroză hepatică, stază biliară, icter);
- teratogenicitate (și când este consumat de bărbați la mai puțin de 3 luni înainte de fecundație).

Fter.:
- LAL (leucemie acută limfoblastică) – pentru menținerea remisiunii

Fgraf.:
- p.o.: doza inițială este 100-200 mg/zi, odată cu ameliorarea clinică și hematologică se reduce doza la 25 mg/zi și doza de întreținere este de regulă 1,5-2,5 mg/kg/zi; dacă nu apare efect după 4 săptămâni de tratament doza se crește treptat până la apariția efectelor de tip toxic.

AZATIOPRINA

A fost sintetizat din dorința de a reduce inactivarea mercaptopurinei.

Fdin.:
- prodrog, reacționează neenzimatic cu compuși sulfhidril (glutation) și eliberează lent mercaptopurină

Fter:
- imunosupresiv, după conversia la 6MP

6-TIOGUANINA

Fcin:
- absorbție incompletă, prezintă variații foarte mari ale concentrației plasmatice după administrare orală;
- metabolizare: cea mai mare parte prin S-metilare, doar o mică parte este metabolizată la acid tiouric cu ajutorul xantinoxidazei → la asocierea cu alopurinol nu crește concentrația de 6-TG.

Fdin.:
Mecanism de acțiune: similar mercaptopurinei
- inhibă sinteza glicoproteinelor membranare;
- T-IMP se acumulează intracelular și inhibă unele reacții metabolice vitale (formarea AMP, oxidarea IMP, în final formarea de adenină și guanină).

Ftox.:
- mielosupresie;
- tulburări gastro-intestinale, hepatotoxicitate mai ușoare decât la mercaptopurină.

Fter.:
- frecvent în leucemia non-limfocitară acută, în asociere cu citarabină sau daunorubicină;
- *nu* este eficientă în cazul tumorilor solide;
- colagenoze vasculare, nefroză (ca imunosupresiv).

Fgraf.:
- administrare p.o., doza medie este 2 mg/kg/zi, minim 4 săptămâni;
- dacă după această perioadă nu apare ameliorare clinică se crește doza la 3 mg/kg/zi.

FLUDARABIN FOSFAT

Str. chim.: analog purinic fluorurat al vidarabinei, rezistent la dezaminare (în urină se regăsește sub formă de fludarabină)

Fcin.:
- administrare i.v. sub formă de fosfați și este transformat în plasmă rapid la fludarabină;
- eliminare renală.

Fdin.:
- antagonist purinic;
- după defosforilare enzimatică rapidă la nivel membranar, refosforilare intracelulară; formează un derivat activ trifosfat care inhibă sinteza de ADN prin inhibarea ADN-polimerazei, -primazei, -ligazei și funcțiile ARN prin inhibarea ribonucleotid-reductazei;
- inițiază apoptoza.

Ftox.:
- mielosupresie (limfopenia și trombopenia sunt factori limitanți);
- greață, vomă, anorexie;
- febră, frisoane;
- sindrom de liză tumorală;
- neuropatie periferică (în special la vârstnici);
- alterări SNC, convulsii, nevrită optică, comă.

Fepid.:
Precauții: afectarea funcției renale

Fter.:
- boli limfoproliferative: LLC, limfoame non-Hodgkin, leucemie promielocitară, limfom cutanat cu celule T;
- macroglobulinemia Waldenström = neoplasm limfo-plasmocitar caracterizat prin prezența de paraproteine tip IgM și manifestat prin adenopatie, splenomegalie, simptome SNC.

CLADRIBINA

Str. chim.: 2-clorodeoxiadenozina
- analog purinic, rezistent la dezaminare

Fcin.:
- traversează BHE, în afectare meningeală concentrațiile în LCR le pot depăși chiar pe cele sangvine

Fdin.:
- antagonist purinic;
- după fosforilare intracelulară (deoxicitidin kinaza) se încorporează în ADN, produce ruperea catenei de ADN, depleția ATP și apoptoza unor linii celulare;
- este rezistentă la acțiunea adenozin-dezaminazei, realizează concentrații intracelulare mari;
- nu necesită diviziune celulară pentru a avea efect citotoxic, deși mecanismul de acțiune nu este pe deplin înțeles.

Ftox.:
- mielosupresie;
- greață, febră ridicată, cefalee, oboseală;
- sindrom de liză tumorală;
- efecte neurologice și imunosupresive mai reduse față de pentostatin, probabil deoarece cladribina nu inhibă adenozin-dezaminaza.

Fter.:
- leucemia cu celule păroase – considerată de *elecție*;
- LLC, LAM, limfom cutanat cu celule T;
- histiocitoza cu celule Langerhans;
- macroglobulinemia Waldenström.

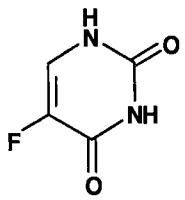
PENTOSTATIN

Str. chim.: 2'-deoxicoformicin
- izolată din culturile de fermentaţie ale speciei *Streptomyces antibioticus;*
- analog instabil în stadiul intermediar al reacţiei de dezaminare a adenozinei

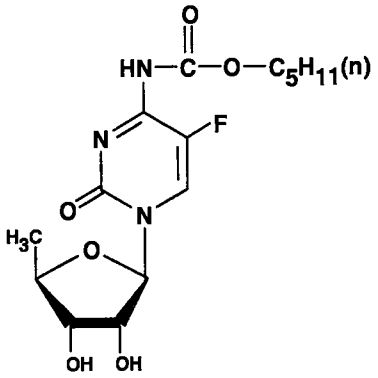
Fdin.:
- este inhibitor potent al adenozin dezaminazei, se acumulează intracelular în cantităţi mari adenozină şi ADN şi astfel se blochează sinteza de ADN (inhibarea ARN reductazei);
- inhibă sinteza ARN;
- inactivează S-adenozil-homocistein hidrolaza (creşte concentraţia de S-adenozil homocisteină, cu efect limfotoxic).

Fter.:
- leucemia cu celule păroase (remisie completă);
- LLC, LMC, limfom promielocitic;
- histiocitoza cu celule Langerhans.

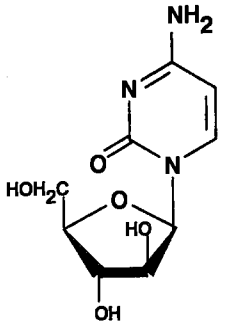
4.3. ANTAGONIŞTI AI PIRIMIDINELOR



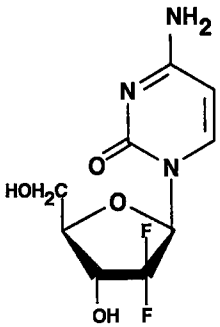
5-Fluorouracil



Capecitabina



Citarabina



Gemcitabina

Fig. XV.9. Structurile chimice ale unor antineoplazice antimetaboliţi (antagonişti ai bazelor pirimidinice)

FLUOROURACIL (5-FU)

Str. chim.: analog pirimidinic cu F în poziţia 5 a uracilului (stabil)

Fcin.:
- absorbţie incompletă şi inconstantă după administrare orală, de aceea se administrează i.v.;
- efecte toxice severe gastro-intestinale la administrare p.o (ulceraţii ale mucoasei bucale, gastrice, intestinale) → se administrează i.v., topic;
- metabolizare în ficat cu formare de CO_2, care se elimină împreună cu aerul expirat;
- inactivare prin reducerea inelului pirimidinic (dihidropirimidin dehidrogenaza – DPD);

Atenţie! Deficitul în DPD sau lipsa DPD (foarte rar) duc la creşterea sensibilităţii celulelor la 5-FU, respectiv, toxicitate marcată la doze terapeutice.

DPD se găseşte la nivel hepatic, intestinal, celulelor tumorale şi altor ţesuturi. Deşi DPD se găseşte în concentraţii mari la nivel hepatic, nu este necesară ajustarea dozelor la cei cu afecţiuni hepatice.
- eliminare renală.

Fdin.:
- inhibă funcţiile ARN şi/sau procesarea şi sinteza timidilatului;
- este inactiv ca atare, pentru activare trebuie transformat într-un dezoxinucleotid (5 FdUMP) care intră în competiţie cu deoxiuridina monofosfat (dUMP) pentru timidilat sintetază;
- scăderea d TMP → scade timidina → scade sinteza ADN.

Rezistenţa la 5-FU
1. amplificarea timidilat sintetazei;
   - s-a demonstrat că nivelul timidilat sintetazei este autoreglat printr-un mecanism de feedback, ceea ce permite modularea rapidă a nivelului de enzimă necesară diviziunii celulare, dar este în acelaşi timp şi un mecanism important în apariţia rezistenţei la FU;
2. alterarea timidilat sintetazei;
3. scăderea pirimidin-monofosfat kinazei (enzimă ce favorizează încorporarea FU în ARN);
4. creşterea catabolismului 5-FU;
5. scăderea capacităţii celulelor de a activa 5-FU.

Ftox.:
Efecte secundare:
- anorexie, greaţă, vomă, stomatită;
- ulceraţii ale mucoasei tubului digestiv, diaree gravă, poate duce la şoc şi chiar deces, mai ales în cazul administrării i.v. în perfuzie sau asociat cu leucovorin;
- alopecie;
- mielosupresie (mai ales la administrare în bolus);
- sindromul „mână-picior" (durerea, hiperestezia, descuamarea eritematoasă a palmelor şi plantelor la administrarea în perfuzie timp îndelungat);
- dureri precordiale acute.

Fter.:
- tumori solide cu creştere lentă (colorectale, mamare, ovariene, de col, de prostată, pancreatice, gastrice) – administrare i.v.
- carcinoame bazocelulare superficiale – administrare topică

Fgraf.:
- p.o.: neasociat cu leucovorin: 750 mg/m^2 săptămânal, timp de 6-8 săptămâni sau 500 mg/m^2/zi, 5 zile pe lună
  asociat cu leucovorin: 500-600 mg/m^2 săptămânal, timp de 6-8 săptămâni sau 375-400 mg/m^2/zi, 5 zile pe lună
- perfuzie i.v.: 300 mg/m^2/zi cel mult 3 săptămâni

FLOXURIDINA (5-FUDR)

Str. chim.: 5-fluoro-2-deoxiuridină
Fcin.:
- transformare enzimatică (timidin sau deoxiuridin fosforilază) în 5-FU
Fter.:
- cancer metastatic de colon sau post-rezecţia metastazelor hepatice (administrat în perfuzie în artera hepatică)

CAPECITABINA

Str. chim.: este prodrog al 5'-deoxi-5-fluorouridinei, care este hidrolizată la 5-FU
Ftox.:
- similare 5-FU, dar sindrom „mână-picior" mai accentuat
Fter.:
- cancer metastatic mamar refractar la paclitaxel sau antibiotice antracicline;
- cancer colorectal (la acest nivel atinge concentraţii de 20 de ori mai mari decât cele plasmatice)

CITARABINA

Sin.: citozinarabinozida, Ara-C
Este analog al 2' deoxicitidinei, în care riboza este înlocuită cu D-arabinoză.
Str. chim.: 1-beta-D-arabinofuranozilcitozina.
Fcin.:
- după administrare p.o. este inactivă (se metabolizează prin dezaminare la ara – U);
- nu traversează BHE în cantităţi suficiente → se administrează i.v. în perfuzie continuă, intratecal în leucemii meningeale;
- concentraţia prag pentru citotoxicitate este 0,4 micromoli;
- eliminare: renal, majoritatea sub formă inactivă (arabinozil uracil).
Fdin.:
Mecanism de acţiune: incert
- Ara-C este transportată transmembranar prin intermediul transportorilor comuni cu nucleozizii fiziologici
- inactivă ca atare, devine activă prin fosforilare secvenţială: Ara-CMP → Ara-CDP → Ara-CTP (trifosfat), activă, care întrerupe elongarea lanţurilor de ADN prin inhibarea reducerii CDP la d-CDP (efect citotoxic);
- creşte posibilitatea de recombinare, amplificare genică
- produce modificări ale structurii şi antigenităţii membranei celulare şi a funcţiei celulare;
- scade exprimarea oncogenei c-myc;
- induce apoptoza atât la nivelul celulelor normale cât şi al celulelor tumorale prin stimularea producerii de ceramide, inductor potent al apoptozei (evidenţiată prin modificări biochimice şi citologice: creşterea AP-1 şi NF-kB, factori de transcripţie)

Rezistenţa la citarabină
1. deficit al mecanismului de transport al citarabinei;
2. modificări ale enzimei de fosforilare;
3. creşterea nivelului d-CDP naturală, datorită creşterii activităţii CTP sintetazei;
4. deficienţa deoxicitidin kinazei;
5. exprimarea exagerată a genei Bcl-2 şi Bcl-x_L este asociată cu rezistenţa in vitro la apoptoză a celulelor leucemice limfoblastice (Ibrado şi colab., 1996)

Ftox.:
- mielosupresie cu granulocitopenie severă, anemie megaloblastică;
- greaţă, vomă, diaree, stomatită;

- conjunctivită, dermatită;
- afectare hepatică, pulmonară;
- convulsii, alterarea statusului mental, neurotoxicitate (la administrarea intratecal sau în doze mari i.v. la pacienţi peste 40 de ani şi/sau pacienţi cu afectarea funcţiei renale sau a activităţii fosfatazei alcaline).

Fter.:
- leucemie acută non-limfocitară (mieloidă) asociată cu 6 TG şi daunorubicina;
- limfosarcom.

Fgraf.:
- i.v., bolus – 100 mg/m^2 la 12 ore, 5-7 zile;
- i.v., perfuzie continuă – 100-200 mg/m^2, 5-7 zile;
- intratecal – 50 mg/m^2 la 4 zile; concentraţiile citotoxice se păstrează în medie 12 zile datorită dezaminării reduse.

GEMCITABINA

Str. chim.: 2,2 difluorodeoxicitidină, dFdC
Fdin.:
- transport intracelular prin mecanism de transport activ;
- prezintă diferenţe faţă de activitatea citarabinei:
- nu este dependent de fază;
- dFdCTP intră în competiţie cu d-CTP pentru inhibiţia ADN polimerazei;
- dFdCTP este inhibitor potent al ARN reductazei;
- dFdCTP se încorporează în ADN şi îi inhibă elongarea (acest mecanism stă la baza apoptozei indusă de gemcitabină);

Fter.:
- cancer pulmonar cu celule mari sau metastaze pancreatice - i.v., de primă alegere;
- cancer cervical, ovarian, mamar, carcinom cu celule de tranziţie.

Fgraf.:
- administrare în perfuzie – 1000-1200 mg/m^2 în 30 de minute în zilele 1, 8 şi 15, la fiecare 28 de zile.

5. AGENŢII ANTIMITOTICI

Fusul de diviziune este alcătuit din tubulină organizată sub formă de microtubuli.
Este absolut necesar pentru repartizarea egală a ADN-ului între cele două celule fiice, rezultate din diviziunea celulară.

Clasificare:
a. toxice ale fusului de diviziune:
   - alcaloizi de Vinca (din Vinca rosea) - Vincristina
     - Vinblastina
     - Vinorelbina
   - derivaţi taxamici - Paclitaxel
b. inhibitori ai ADN-topoizomerazei:
   - alcaloizi de Podofilină - Etoposid
     - Teniposid
   - camptotecine - Topotecan
     - Irinitecan

5.1. TOXICE ALE FUSULUI DE DIVIZIUNE

5.1.1. Alcaloizi de Vinca

Str. chim.: alcaloizi din specia *Catharanthus roseus (Vinca rosea)*

Farmacocinetică:

- metabolizare hepatică; la cei cu valori ale bilirubinei peste 3 mg/dl se recomandă reducerea dozei cu 75%
- excreție prin bilă, digestivă

Farmacodinamie:

Mecanism de acțiune: blochează mitoza în metafază, sunt agenți dependenți de fază;

- se leagă de tubulină (GTP-dependent), împiedică polimerizarea tubulinei, nu se formează fusul de diviziune și astfel este împiedicată proliferarea celulară;
- se formează dimeri de tubulină împreună cu alcaloidul.

Rezistența la derivații de vinca

- deși sunt asemănători structural, derivații de vinca nu prezintă rezistență încrucișată între ei, ci multirezistență la o serie de compuși foarte diferiți structural: epipodofilotoxine, antracicline, taxani;

1. eflux crescut datorită creșterii legării VCR (vincristina), VBL (vinblastina) de glicoproteina P (efect reversibil sub acțiunea blocantelor de calciu, tip verapamil);
2. alterarea structurii tubulinei.

Acțiuni farmacodinamice:

- citotoxică;
- mielosupresie, cu un maxim între zilele 7-10 pentru vinblastină și vinorelbină, redusă la vincristină în doze terapeutice standard (1,4-2 mg/m^2);
- neurologice, toxice;
- în special pentru vincristină frecvent și precoce: paralizia și senzația de amorțire a extremităților, abolirea reflexelor tendiene profunde, urmate de deficit motor, ceea ce impune ajustarea dozelor, eventual instituirea unei terapii discontinue;
- rar: paralizia corzilor vocale, pierderea funcției mușchilor extraoculari.

Farmacotoxicologie: (Tabelul XV.1.)

TABELUL XV.1

Farmacotoxicologia comparată a alcaloizilor de vinca (VCR, VBL, vinorelbina) (datele după Goodman&Gilman's, 2001; B. G. Katzung,2001)

Efecte secundare	*VCR*	*VBL*	*Vinorelbina*
comune	greață, vomă, diaree alopecie flebită, celulită (la administrarea locală)		
specifice	neuropatie periferică constipație (la doze mari, peste 2 mg/m^2) neurotoxicitate centrală fatală, cu convulsii și comă profundă (la administrare intratecală necorespunzătoare) hiponatremie, hipernatriurie, scăderea secreției de ADH	mielosupresie puternică	granulocitopenie, trombocitopenie redusă neuropatie mai redusă ca intensitate față de restul alcaloizilor de vinca reacții alergice modificarea reversibilă a testelor hepatice

Farmacoterapie:

- deși au structură asemănătoare, prezintă indicații terapeutice și efecte secundare diferite (Tabelul XV.2.):

TABELUL XV.2

Farmacoterapia comparată a alcaloizilor de vinca (VCR, VBL, vinorelbina) (datele după Goodman&Gilman's, 2001; B. G. Katzung,2001)

VCR	*VBL*	*Vinorelbina*
LLA la copii – de elecție Tumora Wilms Neuroblastom Rabdomiosarcom Sarcom Ewing Limfoame Hodgkin (schema MOPP) – de primă intenție în stadiile avansate III și IV Limfoame non-Hodgkin (schema CHOP*)	Carcinom testicular (alături de bleomicină, cisplatin) – de elecție Limfoame Hodgkin și non-Hodgkin (schema MOPP) Sarcom Kaposi Neuroblastom Histiocitoza X Coriocarcinom, carcinom mamar	Cancer pulmonar cu celule mari Cancer mamar

* CHOP – ciclofosfamida + doxorubicina + oncovin + prednison

* MOPP – meclormetenamina + oncovin + prednisolon + procarbazină

Farmacografie:

VCR – LLA la copii – 2 mg/m^2/săptpmână i.v. + prednison 40 mg zilnic

5.1.2. Taxani

PACLITAXEL

- obținut inițial din scoarță de tisă, azi și prin semisinteză;
- acționează în faza M;
- azi se folosește un derivat semisintetic – docetaxel.

Relații structură-acțiune:

- lanțul lateral la C_{13} al nucleului taxanic este esențial pentru activitatea antineoplazică

Fcin.:

- se administrează în perfuzie (3-4 ore);
- metabolizare hepatică (CYP3A4 și CYP2C8);
- eliminare: biliară.

Fdin.:

Acțiune farmacologică: inhibitor al mitozei prin stimularea depolimerizării tubulare, efectul este dependent de doză și de durata expunerii.

Mecanism de acțiune:

- se leagă specific de subunitatea beta a tubulinei, reversibil, dar, spre deosebire de VCR, VBL promovează depolimerizarea tubulinei, astfel celula rămâne „înghețată" în metafază (M) datorită microtubulilor depolimerizați, foarte stabili

Rezistența la paclitaxel: vezi VCR, VLB

Ftox.:

- reacții severe de hipersensibilizare datorită vehiculului folosit (este foarte greu solubil); se face pretratament cu dexametazonă, blocante ale receptorilor H_1;
- neutropenie;
- rar: neuropatie periferică (limitantă a dozelor), digestive (greață, vărsături), alopecie, mialgii;
- asocierea cu *filgrastim* (factor stimulator al granulocitelor – G-CSF) permite creșterea dozelor de paclitaxel.

Fepid.:

Interacțiuni:

- cisplatin administrat înaintea paclitaxelului îi prelungește clearance-ul și îi crește toxicitatea, spre deosebire de schema inversă;
- inductorii enzimatici (fenitoină, fenobarbital) îi scad eficacitatea;
- inhibitorii enzimatici (antifungice imidazolice) îi cresc eficacitatea.

Fter.:

- cancer ovarian avansat, mamar metastatic;
- cancer pulmonar cu celule mici și scuamocelular;
- cancer esofagian, al vezicii urinare, al capului și gâtului.

5.1. INHIBITORI AI ADN -TOPOIZOMERAZEI

5.2.1. Alcaloizii de Podofilină

Str. chim.: alcaloizi din specia *Podophyllum peltatum,* folosiți de către indieni pentru efectul emetic, catartic și antihelmintic

Etoposid (VP 16-213) – frecvent folosit azi și teniposid (VM 26) sunt cei doi compuși de semisinteză care prezintă acțiune antineoplazică.

Topoizomerazele (I și II) sunt nucleaze reversibile, enzime responsabile de clivarea și refacerea lanțurilor de ADN. Topoizomeraza I clivează reversibil ADN-ul monocatenar în cursul transcripției, topoizomeraza II clivează ambele catene ale ADN-ului bicatenar în cursul proceselor de transcripție, replicare și reparare.

Farmacodinamie:

- acționează în special în fazele S și G_2

Mecanism de acțiune:

- deși podofilotoxina (principiul activ) se leagă de tubulină la nivelul unui situs diferit față de cel al alcaloizilor de vinca, nu influențează morfofuncțional microtubulii la concentrații uzuale;
- etoposid, teniposid formează un complex ternar cu topoizomeraza II și ADN, producând rupturi ireversibile la nivelul ADN-ului dublu catenar.

Rezistența la derivați de podofilotoxină

1. amplificarea genei *mdr*-1 care controlează efluxul medicamentului prin intermediul transportorului (glicoproteina P), mutațiile sau scăderea activității topoizomerazei II;
2. mutații ale genei supresoare p53, genă implicată în apoptoza celulară.

ETOPOSID

Fcin.:

- absorbție p.o variabilă;
- clearance: bifazic, T1/2 6-8 ore;
- metabolizare hepatică;
- eliminare renală (40% nemodificat).

Ftox.:

Efecte secundare:

- mielosupresie (în special leucopenie), limfopenia este factor limitant al terapiei;
- alopecie reversibilă (66%);
- reacții digestive și alergice;
- afectare hepatică la doze mari;
- hipotensiune arterială și bronhospasm la administrarea i.v. rapid (se administrează lent, în 30-60 de minute), efecte apărute datorită substanțelor folosite pentru solubilizarea etoposidului, produs relativ insolubil;
- la copii poate determina apariția unei leucemii atipice non-limfocitare acute, cu translocație la nivelul cromozomului 11; este necesară monitorizarea atentă a pacientului.

Toxicitatea este crescută în caz de insuficiență hepatică, hipoalbuminemie, hiperbilirubinemie (bilirubina deplasează etoposidul de pe albumine) prin creșterea proporției de etoposid liber la nivel plasmatic.

Fter.:

- cancer pulmonar cu celule mici (în „bob de ovăz");
- cancer testicular (asociat cu VCR, dar nu concomitent deoarece se potențează toxicitatea);
- leucemii ale copiilor.

Fgraf.:

- i.v., în terapie combinată: 50-100 mg/m^2/zi 5 zile sau 100 mg/m^2 la 2 zile, 3 doze, pentru cancerul testicular și 50-120 mg/m^2/zi 3 zile pentru cancerul pulmonar cu celule mici;
- p.o.: 50 mg/zi, 21 de zile pentru cancerul pulmonar cu celule mici.

TENIPOSID

Fcin.:

- legare mare de proteinele plasmatice
- se administrează numai i.v.;
- T1/2 cu variabilitate foarte mare (4-40 ore);
- metabolizare hepatică, inductorii enzimatici (fenitoina) îi scad eficacitatea;
- eliminare: renal, spre deosebire de etoposid, numai 20% nemodificat.

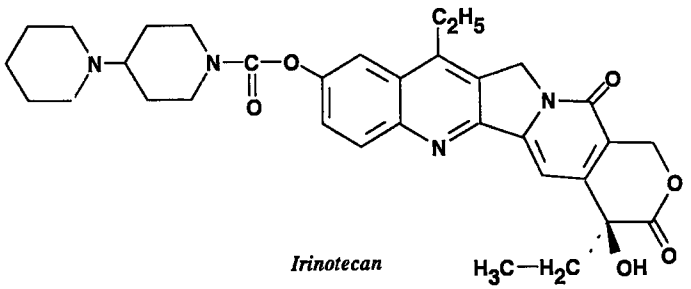
Ftox.:

- mielosupresie;
- reacții digestive.

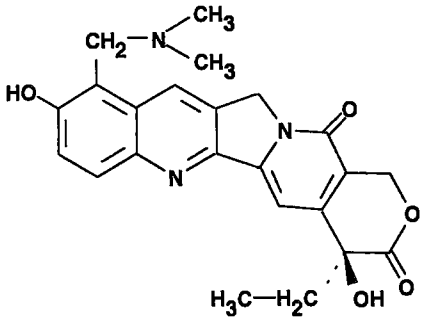
Fter.:

- LLA, LMA la copii;
- neuroblastom, glioblastom;
- metastaze cerebrale ale cancerului pulmonar cu celule mici (deși traversează numai în procent de 1% BHE).

5.2.2. Analogi ai camptotecinelor



Irinotecan



Topotecan

Fig. XV.10. Structurile chimice ale unor antineoplazice inhibitori ai ADN-topo-isomerazei

Primul compus al clasei, camptotecina, a fost izolat de chinezi din specia *Camptotheca acuminata*

Relaţie structură-acţiune (Fig. XV.10):

Toţi analogii de camptotecine au o structură pentanucleară, cu un centru chiral la C_{20}. Izomerul natural S este de 10-100 ori mai activ, decât cel R, în ceea ce priveşte inhibiţia topoizomerazei I. Substituenţii la C_9 sau C_{10} cresc hidrosolubilitatea şi activitatea de inhibare a topoizomerazei.

Mecanism de acţiune: inhibă activitatea topoizomerazei I.

Camptotecinele se leagă şi stabilizează complexul clivabil tranzitoriu ADN-topoizomeraza I şi inhibă procesul refacerii lanţurilor de ADN dublucatenar.

- acţionează specific în faza S, deci sunt necesare concentraţii mai mari decât pragul minim şi o expunere îndelungată a celulelor la agentul citotoxic, pentru a obţine efect terapeutic optim. Studii preclinice efectuate cu doze mici, timp îndelungat au demonstrat o toxicitate mai mică cu efect antitumoral egal sau chiar mai mare decât cure scurte, cu doze mari (Goodman&Gilman's, 2001).

Camptotecinele pot avea şi un mecanism de acţiune independent de replicarea ADN, aparent prin inducerea de serin-proteaze şi endonucleaze.

TOPOTECAN

Str. chim.: este un compus semisintetic, cu catena laterală dimetil-amino la C_9.

Fcin.:

- biodisponibilitate după administrare orală 30-40%;

- legare de proteinele plasmatice redusă (poate explica concentraţiile mai mari în LCR faţă de alte camptotecine);
- T1/2 scurt (2-3,5 ore);
- eliminare: renală.

Ftox:

- mielosupresie (neutropenia, cu sau fără trombopenie reprezintă factor limitant al tratamentului);
- greaţă, vomă, creşterea transaminazelor hepatice, febră, oboseală, rash cutanat.

Fepid.:

CI: la pacienţii cu afectare renală avansată (cu clearance-ul creatininei < 20 ml/minut)

Fter.:

- cancerul ovarian metastatic;
- cancer pulmonar cu celule mici.

IRINOTECAN

Str. chim.: prodrog, se metabolizează în organism la un metabolit inhibitor al topoizomerazei I.

Fcin.:

- biodisponibilitate după administrare orală 8%; biotransformare semnificativă la metaboliţi activi la nivel hepatic şi intestinal;
- legare de proteinele plasmatice 43%;
- T1/2 mai lung decât topotecan;
- eliminare: renală şi digestiv.

Ftox.:

- diaree, mergând până la hipovolemie;
- mielosupresie;
- sindrom colinergic (prin inhibarea activităţii acetilcolinesterazei), în primele 24 de ore;
- greaţă, vomă, creşterea transaminazelor hepatice, vasodilataţie periferică, oboseală, alopecie.

Fter.:

- cancer colorectal avansat;
- rezultate promiţătoare s-au obţinut în studiile clinice de faza II-a şi în alte tumori solide (cancer pulmonar cu celule mici sau non-mici, ovarian, cervical, gastric).

6. ANTIBIOTICE

DOXORUBICINA, DAUNORUBICINA ŞI IDARUBICINA

Sunt antibiotice antracicline, citostatice specifice de fază (S şi G_2).

Fcin.:

- se administrează i.v. (sunt inactivate digestiv).

Fdin.:

Mecanism de acţiune: a) se intercalează între perechi de baze adiacente ale ADN-ului şi se leagă de restul glucid-fosfat din ADN, produc despiralizarea locală a lanţului ADN, blocând sinteza de ARN şi ADN; sunt împiedicate şi procesele de reparare ale ADN-ului (topoizomeraza II) prin inhibarea reataşării catenelor de ADN rupte;

b) se leagă de membranele celulare şi alterează transportul celular transmembranar dependent de IP_3;

c) generează radicali de oxigen (efect stimulat de interacţiunea doxorubicină-fier), producând scindarea catenelor de ADN; reacţionează cu citocrom P450 reductaza în prezenţa NADPH-ului redus şi formează radicali intermediari, care reacţionează cu oxigenul şi produc H_2O_2 şi radicali hidroxil, reacţiile de transfer de electroni generează şi alţi radicali nocivi: NO, radicali lipidici.

Atenţie! ţesuturile cu activitate crescută a enzimelor SOD (superoxiddismutază) şi glutationreductază sunt protejate de formarea radicalilor liberi ai oxigenului.

Cordul nu prezintă catalază şi prezintă concentraţie crescută de adriamicină (= doxorubicină), ceea ce explică cardiotoxicitatea acesteia; antioxidanţii exogeni (alfatocoferol) şi chelatorii de fier (desrazoxan) protejează cordul de acţiunea toxică a antraciclinelor.

Rezistenţa la doxo- şi daunorubicină

1. eflux crescut prin activitate crescută a glicoproteinei P;
2. creşterea activităţii glutation-peroxidazei;
3. scăderea activităţii citocrom P-450 reductazei;
4. scăderea activităţii topoizomerazei II.

Ftox.:

Efecte adverse: - *cardiotoxicitate ireversibilă* doză-dependentă, manifestată prin tahicardie, aritmii, dispnee, hipotensiune, pericardită, insuficienţă cardiacă congestivă, care răspunde slab la digitalice;
- tulburări gastrointestinale, stomatită;
- alopecie severă;
- mielosupresie.

Fter.:

Daunorubicina: - LLA, limfoame;
- sarcom Kaposi;

Doxorubicina: - carcinom mamar;
- carcinom pulmonar;
- LLA, LMA;
- limfom Hodgkin şi non-Hodgkin;
- sarcoame la adulţi şi copii (osoase, ale ţesuturilor moi, Ewing);
- carcinom endometrial, testicular, de cap şi gât.

DACTINOMICINA (ACTINOMICINA D)

Antibiotic cu acţiune citostatică, specific ciclului celular (fazele S şi G_2).

Fdin.:

Mecanism de acţiune: formează un complex stabil ADN-dactinomicină prin intercalarea între G – C (G = guanina, C = citozina) ale ADN-ului dublu helicoidal; complexul format interferă cu ARN-polimeraza ADN dependentă;

- la doze mari împiedică sinteza ADN-ului.

Acţiune citotoxică:

- inhibă celulele cu proliferare rapidă, atât pe cele neoplazice cât şi cele normale.

Rezistenţa la dactinomicină

1. creşterea efluxului (glicoproteina P);
2. creşterea vitezei de reparare a lanţurilor ADN;

Ftox.:

Efecte adverse - mielosupresie (factor limitant al terapiei);
- greaţă, vomă, diaree;
- alopecie;
- necroză tisulară (la administrarea paravenos).

Fter.:

- tumora Wilms (alături de VCR şi tratamentul chirurgical);
- rabdomiosarcom;

- coriocarcinom gestaţional (asociat cu MTX);
- rejet de transplant renal (inhibă răspunsul imunologic).

Fgraf.:

- se administrează i.v.

BLEOMICINA

Un amestec de glicopeptide chelatoare de fier (bleomicina A_2 şi B_2), acţionează în faza G_2.

Fcin.:

- este inactivată prin acţiunea hidrolazei, enzimă absentă la nivel tegumentar şi prezentă în cantitate redusă la nivel pulmonar (astfel se explică efectele toxice la acest nivel);
- eliminare: renal.

Fdin.:

Mecanism de acţiune: formează un complex cu ADN şi fier, în prezenţa oxigenului şi eliberează ioni superoxid şi hidroxid, care determină rupturi la nivelul legăturilor fosfodiesterice ale catenelor de ADN.

Ftox.:

Efecte adverse - toxicitate pulmonară;
- alopecie;
- reacţii mucocutanate (hipertrofia şi hiperpigmentarea mâinilor).

Fter.:

- tumori testiculare (în asociere cu VBL, etoposid, cisplatin);
- carcinom cu celule scuamoase ale capului şi gâtului, esofagului şi genitourinare;
- limfom Hodgkin şi non-Hodgkin.

MITOMICINA

Antibiotic izolat din specia *Streptococcus caespitosus*.

Fcin.:

- absorbţie incompletă din tubul digestiv;
- T1/2 scurt (25-90 minute).

Fdin.:

Mecanism de acţiune: după activare în organism (reducere spontană sau enzimatică a chinonei şi pierderea grupării metoxi) are acţiune probabil alchilantă.

Ftox.:

- sindrom hemolitic-uremic (la doze de peste 50 mg/m^2 apar hemoliză, afecţiuni neurologice, pneumonie interstiţială, distrucţii glomerulare, care duc la apariţia insuficienţei renale).

Fter.:

- în asociere cu 5-FU, cisplatin sau doxorubicin în tratamentul carcinoamelor cervicale, gastrice, mamare, pulmonare, ale vezicii urinare, capului şi gâtului.

7. ENZIME

L-ASPARAGINAZA

Enzimă produsă de *Escherichia coli.*

Creşterea celulară depinde de fapt de disponibilitatea unor factori nutritivi necesari formării proteinelor, printre care şi aminoacizi esenţiali, al căror aport este asigurat prin hrană.

Fcin.:

- inactivată de enzimele gastrice, se administrează i.v.

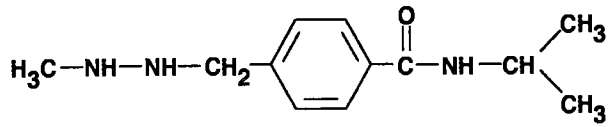
Fdin.:
Mecanism de acţiune:
Asparagina este un aminoacid neesenţial, rezultat în organism din acid asparagic sub acţiunea asparagin-sintetazei.
- în celulele tumorale producţia de asparagină este limitată, este necesară o sursă externă de asparagină pentru a susţine creşterea şi funcţia celulelor;
- L-asparaginaza hidrolizează L-asparagina serică; astfel la nivelul celulelor tumorale, lipsite de acest element nutritiv, sinteza proteică, în special a ADN-ului este inhibată; este indusă apoptoza celulară.

Ftox.:
- reacţii alergice (5-20%): urticarie, edem, spasm bronşic, edem glotic, şoc anafilactic;
- imunosupresie;
- comă, convulsii (intoxicaţie amoniacală), depresie;
- pancreatită;
- modificări biochimice: hepatice (creşterea nivelului bilirubinei indirecte, scăderea colesterolemiei), hiperglicemie, scăderea fibrinogenemiei şi protrombinemiei (tromboze spontane, episoade hemoragice).

Fter.:
- LLA care nu răspunde la tratamentul clasic.

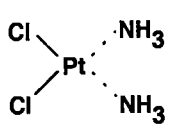
8. ALTE ANTINEOPLAZICE

Metilhidrazine

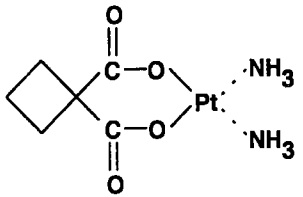


Procarbazina

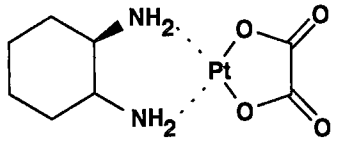
Compuşi ai platinei



Cisplatina



Carboplatina



Oxaliplatina

Fig. XV.11. Structurile chimice ale unor antineoplazice, derivaţi de metilhidrazină şi compuşi ai platinei

8.1. DERIVAŢI DE PLATINĂ

Reprezentanţi: cisplatin, carboplatin, oxaliplatin
Structură chimică: complexe anorganice de platină
Farmacodinamie:
Mecanism de acţiune: incert, probabil analog agenţilor alchilanţi
- acţionează sinergic cu alţi agenţi antitumorali

CISPLATIN

Chimic: *cis*-diaminodicloroplatinum II
Fcin.:
- legare de proteinele plasmatice peste 90% prin legături covalente;
- atinge concentraţii mari în rinichi, ficat, testicule, intestin;
- penetrare slabă la nivel LCR;
- eliminare renală.

Fdin.:
Mecanism de acţiune: cisplatina intră în celulă prin difuziune
- în prezenţa grupărilor nucleofile (tiol): clorul este înlocuit cu hidroxid, rezultă o moleculă încărcată pozitiv, produs activ, responsabil de modificările ADN;
- formează legături intra- şi intercatenare la nivel ADN; este inhibată replicarea şi transcripţia ADN-ului;
- acţiunea este favorizată de concentraţii scăzute de clor, concentraţiile mari, dimpotrivă, stabilizează cisplatina;
- diureza cu eliminarea unei cantităţi mari de clor previne nefrotoxicitatea;
- mai activ în faza S a ciclului celular.

Rezistenţa la cisplatin
- datorită căii de reparare prin excizia nucleotidelor (REN), care recunoaşte, excizează şi înlocuieşte cu o bază nouă şi reface secvenţa de ADN afectată (Dabholkar et al., 1998; de Laat et al., 199; cit. Goodman&Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 2001);
- inhibiţia REN ar putea creşte sensibilitatea celulelor tumorale la cisplatin;
- rezistenţa este mediată într-o oarecare măsură prin proteine reparatoare necorespunzătoare (MMR), în special hMLH1 şi hMSH6, implicate în recunoaşterea produşilor de platină şi în iniţierea apoptozei; printr-un proces dependent de hMLH1, cisplatin produce exprimarea excedentară a genei p53 şi a c-ABL tirozinkinazei şi, consecutiv, este iniţiată apoptoza;
- apoptoza, ca urmare a expunerii la cisplatin nu este iniţiată la nivelul celulelor cu deficit de proteine reparatoare necorespunzătoare sau când acestea sunt incapabile de up-reglare a c-ABL tirozinkinazei.

Ftox:
- toxicitate renală marcată (afectează funcţia tubulară) – pacientul se hidratează corespunzător cu soluţii saline +/- manitol pentru a creşte fluxul renal şi astfel de a proteja funcţia renală;
- disfuncţii pe nervul acustic manifestate prin tinitus, pierderea auzului mai ales pentru frecvenţe înalte (4000-8000 Hz), pot fi uni- sau bilaterale, mai severe în cazul administrărilor repetate;

Atenţie la administrarea concomitentă de aminoglicozide!
- mielosupresie moderată;
- neuropatie periferică (la administrare în doze mari şi în cicluri repetate);
- dezechilibre electrolitice (hipomagneziemie, hipocalcemie prin eliminare renală crescută, hipopotasemie, hipofosfatemie);
- hiperuricemie, convulsii, anemie hemolitică, reacţii alergice anafilactoide.

Fter.:
- cancer ovarian (monoterapie sau combinat cu ciclofosfamida, paclitaxel sau doxorubicină);

- cancer testicular (împreună cu bleomicină, etoposid şi vinblastină;
- cancer al vezicii urinare, endometrului, la nivelul capului şi gâtului;
- carcinom pulmonar cu celule mici.

Fgraf.:
- i.v.: 20 mg/m^2/zi 5 zile sau 100 mg/m^2 o dată la 4 săptămâni

CARBOPLATIN

Prezintă mecanism de acţiune şi spectru asemănător cu cisplatina, dar cu diferenţe de ordin farmacocinetic şi toxicologic.

Fcin.:
- legare de proteinele plasmatice nesemnificativă;
- majoritatea se elimină renal, ca atare.

Ftox.:
- relativ bine tolerat;
- nefro-, oto- şi neurotoxicitate mai redusă;
- în schimb prezintă mielosupresie marcată (factor limitant al dozei), în special trombocitopenie.

Fter.:
- reprezintă o alternativă la terapia cu cisplatin, atunci când acesta este contraindicat (afectare renală, greaţă refractară, neuro- sau ototoxicitate severe);
- poate fi folosit în doze mari în terapia de refacere a măduvei spinării sau celulelor stem periferice;
- doza se ajustează în funcţie de clearance-ul la creatinină; la pacienţii cu clearance-ul cu valori mai mici de 60 mg/ml, astfel (Calvert şi colab, 1989):

Doza (mg) = ASC x (RFG +25)

unde: ASC (aria de sub curbă) ţintă este 5-7 mg/ml/minut în cazul monoterapiei cu carboplatin;
RFG = rata filtrării glomerulare;

OXALIPLATIN

Str. chim.: *trans*-1-diaminociclohexan oxalatoplatin, derivat de platină aflat încă în studiu clinic în Statele Unite ale Americii

Diferenţe faţă de cis- şi carboplatin:
- este eficient la nivelul celulelor deficitare în proteinele reparatoare (hMLH1);
- are volum de distribuţie foarte mare;
- prezintă farmacocinetică triexponenţială, cu 3 faze de distribuţie: alfa (aproximativ ¼ oră), beta (16-17 h) şi gama (12 zile);
- factor limitant al dozei este neuropatia periferică, declanşată adesea de expunerea la frig şi manifestată prin parestezii şi/sau disestezii la nivelul membrelor, gurii, gâtului;
- neuropatia este cumulativă;
- prezintă instabilitate în prezenţa soluţiilor alcaline sau a clorurilor.

Fter.:
- cancer colorectal metastatic în asociere cu 5-FU (fluorouracil) şi acid folic (spre deosebire de cisplatin).

8.2. DERIVAŢI DE METILHIDRAZINĂ

PROCARBAZINA

Fcin.:
- prin oxidare microzomială generează H_2O_2 şi azoprocarbazine (probabil responsabile de scindările ADN);

- alt metabolit, probabil cu acţiune citotoxică este un inhibitor de MAO; de aceea se evită asocierea cu alţi IMAO sau cu alimente bogate în tiramină.

Fdin.:

Mecanismul de acţiune: incert, inhibă sinteza de ADN, ARN, proteine, prelungeşte interfaza şi produce rupturi ale cromozomilor

Acţiuni: - citotoxic
- teratogenic
- mutagenic

Ftox.:
- greaţă, vomă;
- mielosupresie;
- anemie hemolitică;
- efecte pulmonare;
- reacţii de tip disulfiram – like la asocierea cu consumul de alcool (greaţă, tahicardie, hiperventilaţie, vasoconstricţie);
- rash cutanat la asocierea cu fenitoină.

Fter.:
- boala Hodgkin

9. ANTICORPI MONOCLONALI

RITUXIMAB

Fdin.:

Mecanism de acţiune: se leagă specific de antigenele transmembranare CD20, situate pe pre-limfocitele B şi pe limfocitele mature; apar reacţii imunologice ce duc la distrugerea limfocitelor B (CD20 este prezent la peste 95% din bolnavii cu limfom Hodgkin cu celule B).

Ftox.:
- febră, frisoane, eritem facial, angioedem, greaţă, vomă, urticarie, astenie, cefalee, hTA, bronhospasm datorită eliberării de citokine (mai ales la prima perfuzie, în primele ore);
- trombopenie, neutropenie.

TRASTUZUMAB

Este anticorp monoclonal Ig G_1 umanizat, recombinat

Fdin.:

Mecanism de acţiune: acţionează împotriva oncogenei HER2 (receptorul 2 al factorului de creştere epidermic uman);
- cancerele mamare primare prezintă în proporţie de 20-30% amplificarea HER2, aceşti pacienţi au durata supravieţuirii mai mică decât cei la care acestă genă nu este amplificată.

Ftox.:
- reacţii adverse alergice, care pot merge până la şoc anafilactic;
- insuficienţă cardiacă;
- hTA;
- hepatită;
- leucemie, chiar progresia neoplaziei;
- astenie, cefalee, febră;
- dureri toracice şi osoase;
- meningită, edem cerebral, comă.

Fter.:
- cancer mamar cu HER2 amplificată (determinat imunohistochimic), în asociere sau nu cu paclitaxel.

10. AGENȚI FOTOSENSIBILIZANȚI

Reprezentanți: verteporfin, temoporfin
Farmacodinamie:
Mecanism de acțiune: sunt activați de lumină, în prezența oxigenului, apoi captați selectiv de celulele cu proliferere rapidă, inclusiv epiteliul neovaselor coroidiene.
Farmacotoxicologie:
- scăderea acuității vizuale, hemoragie subretiniană;
- durere, edem la nivelul locului de administrare;
- greață;
- fotosensibilizare, prurit;
- astenie.

Farmacoterapie:
- degenerescență maculară senilă cu predominanța neovasculșarizației coroidiene subfoveale (forma clasică)

Farmacoepidemiologie:
- porfirie;
- insuficiență hepatică severă.

11. AGENȚI HORMONALI

Tumorile steroid-sensibile pot fi:
- receptive la hormoni (se tratează cu hormoni, tratamentul este paliativ);
- hormonodependente (tratamentul este cu antagoniști ai hormonilor sau chirurgical);
- ambele.

Agenții hormonali folosiți sunt:
1 - hormoni steroizi (prednison, estrogen)
2 - antagoniști ai receptorilor estrogeni (tamoxifen, raloxifem, toremifen)
3 - antagoniști ai receptorilor androgeni (flutamid, bicalutamid)
4 - inhibitori ai biosintezei hormonilor (aminoglutetimida, formestan, exemestan, anastrazol, letrozol)
5 - alte clase (analogi de GnRH, Octreotid)

11.1. STEROIZI

PREDNISON

Farmacocinetica, dinamia, toxicologia și terapia s-a discutat la Secțiunea XII, în continuare se discută numai implicațiile în terapia anticanceroasă.
Fdin.:
- efect limfolitic și de suprimare a mitozei în limfocite.

Rezistența la prednison:
1 - modificări ale receptorilor pentru prednison;
2 - absența receptorilor pentru prednison.

Ftox:
Efecte secundare: - creșterea apetitului (efect util la bolnavii canceroși);
- edem;
- infecții;
- ulcer peptic.

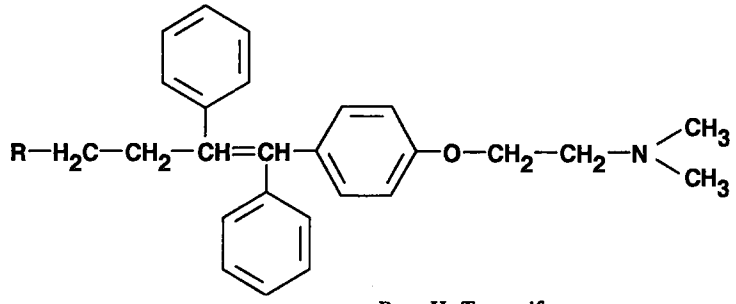
Fter.:
- LLA;
- limfoame Hodgkin și non-Hodgkin.

ESTROGENI (ETINILESTRADIOL ȘI DIETILSTILBESTROL)

Farmacocinetica, dinamia, toxicologia și terapia s-a discutat la Secțiunea XII, în continuare se discută numai implicațiile în terapia anticanceroasă
Fdin.:
Mecanism de acțiune: inhibă sinteza LH, astfel scade sinteza androgenilor și inhibă creșterea țesutului prostatic
Ftox.:
- reacții adverse: IMA, trombembolii, AVC, hipercalcemie, ginecomastie și impotență

Fter.:
- cancer de prostată

11.2. ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR ESTROGENI



R =—H :Tamoxifen
R =—Cl : Toremifen

Fig. XV.12. Structurile chimice ale unor antineoplazice, antagoniști ai receptorilor estrogenici

TAMOXIFEN

Este antagonist estrogenic, analog cu dietilstilbestrol.
Fcin.:
- metabolizare hepatică prin N-demetilare, hidroxilare și conjugare, unii metaboliți fiind activi, cu T1/2 mai lung;
- excreție: digestivă.

Fdin.:
Mecanism de acțiune: intră în competiție cu dietilstilbestrolul pentru receptorii estrogenici;
- complexul format produce modificări conformaționale ale receptorilor estrogenici, inhibând legarea acestora de ADN;
- apare o reducere a numărului receptorilor estrogenici;
- inhibă creșterea tumorală datorită blocării acțiunii fiziologice a estrogenilor (prin factorul de creștere tumorală β-TGF) și prin scăderea producerii locale de factor de creștere insulin-like (IGF-1), factor de creștere pentru tumorile mamare;
- are activitate estrogenică slabă (ca atare și prin unii metaboliți) asupra țesutului osos și endometrului.

Ftox.:
Efecte secundare asemănătoare estrogenilor:
- tulburări vasomotorii, erupții cutanate;
- greață, vomă;

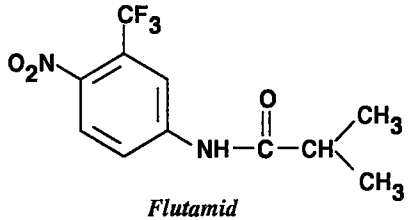
- tulburări vizuale, degenerare retiniană la doze de peste 200 mg/zi;
- hipercalcemie (apar dureri în cazul metastazelor osoase);
- cancer de endometru.

Fepid.: CI.: sarcina.

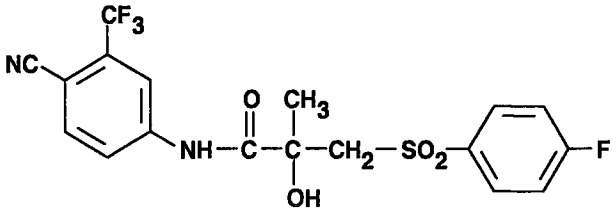
Fter.:
- cancer mamar estrogeno-dependent primar sau metastatic;
- ca agent protector în afecţiuni cardio-vascular (reduce nivelul LDL, colesterol, lipoproteine) şi osteoporoză la post-menopauză (creşte mineralizarea osoasă).

Fgraf.:
- p.o.: 10 mg x2/zi

11.3. ANTAGONIŞTI AI RECEPTORILOR ANDROGENI



Flutamid



Bicalutamid

Fig. XV.13. Structurile chimice ale unor antineoplazice, antagonişti ai receptorilor androgenici

FLUTAMID

Antiandrogenic.

Fdin.:

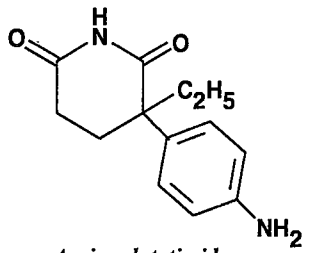
Mecanism de acţiune: - metabolitul său activ (hidroxiderivat) se leagă de receptorii androgenici şi blochează efectele inhibitorii ale testosteronului asupra secreţiei de LH şi FSH → creşte secreţia de LH, testosteron.

Ftox:

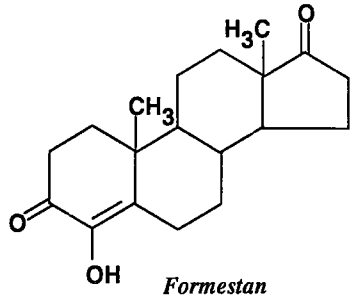
Efecte secundare: ginecomastie, mastodinie, tulburări gastro-intestinale, scăderea libidoului, impotenţă.

Fter.:
- cancer de prostată;
- se administrează mereu în asociere cu analogi de GnRH (goserelid, leuprolid).

11.4. INHIBITORI AI BIOSINTEZEI HORMONILOR



Aminoglutetimida



Formestan

Fig. XV.14. Structurile chimice ale unor antineoplazice, inhibitori enzimatici ai biosintezei hormonilor sexuali

AMINOGLUTETIMIDA

Fcin.:
- este inactivat prin acţiunea citocrom P450 ;
- produce inducţie enzimatică şi creşte metabolizarea dexametazonei, teofilinei, digoxinei etc.

Fdin.:

Mecanism de acţiune:
- inhibă acivitatea aromatazei, enzima care converteşte androgenii în estrogeni;
- inhibă sinteza pregnenolonului din colesterol; compensator creşte sinteza de ACTH, creştere necontracarată de dexametazonă (aminoglutetimida accelerează metabolismul dexametazonei).

Ftox.:
- letargie, tulburări de vedere, ataxie, somnolenţă (dispar după 4-6 săptămâni de tratament).

Fter.:
- cancer mamar metastatic (linia a 2-a);
- sindrom Cushing, carcinom adrenocortical.

FORMESTAN

Fcin.:
- timp de înjumătăţire 5-10 zile; se administrează i.m. o dată/săptămână.

Ftox.:
- acnee, greaţă, labilitate emoţională.

Fter.:
- cancer mamar.

EXEMESTAN

Este mai potent ca formestanul.

Fcin.:
- eliminare renală; este necesară ajustarea dozelor în cazul pacienţilor cu afectarea funcţiei renale.

Ftox.:
- efecte androgenice mai puţine.

IMIDAZOLI INHIBITORI DE AROMATAZĂ: ANASTRAZOL ŞI LETROZOL

Avantaje:
- administrare orală, latenţă scurtă;

- eficacitate mai mare în reducerea nivelurilor plasmatice de estrogeni;
- toxicitate redusă;
- metabolizare hepatică (nu necesită reducerea dozelor la cei cu insuficienţă renală).

11.5. ANALOGI DE GnRH

*Reprezentanţi: **goserelid, leuprolid, triptorelin, buserelin***

Fdin.:

Mecanism de acţiune: ocupă locul GnRH pe receptorii hipofizari şi inhibă astfel eliberarea de FSH şi LH, astfel scade sinteza hormonilor androgeni şi estrogeni (castrare medicală);

- efectul are loc în două faze: iniţial se produce creşterea secreţiei hipofizare de FSH şi LH, apoi desensibilizarea celulelor la acţiunea analogilor de GnRH, cu inhibarea secreţiei de gonadotrofine;

Ftox.:

- efecte secundare datorate reducerii nivelelor de steroizi sexuali: transpiraţii, bufeuri, greaţă, oboseală, reducerea masei musculare;
- efecte datorate creşterii iniţiale ale nivelurilor de FSH, LH: agravarea de scurtă durată a bolii (nu este necesară oprirea terapiei, se poate preveni prin administrarea concomitentă a unui antiandrogen, timp de 2-4 săptămâni).

Fter.:

- carcinom de prostată (eficienţă comparabilă cu dietilstilbestrol şi orhiectomia bilaterală);

Avantaj: efecte secundare mai puţine decât estrogenii, lipsa ireversibilităţii efectelor secundare produse de intervenţia chirurgicală.

- cancer mamar metastatic (goserelid, leuprolid);
- endometrioză;
- anemie secundară leiomioamelor uterine;
- pubertate precoce de cauză centrală.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Cadman E.C., Durivage H.J. – Cancer Chemotherapy, cap. 301, în Harrison's Principles of Internal Medicine, vol. II, McGraw/Hill, Inc., Health Professions Division, 12th ed., 1991,1587-1599
2. Calabresi P., Chabner B.A. – Chemotherapy of Neoplastic Diseases, Section IX, în Goodman&Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill Medical Publishing Division, 10th ed., 2001, 1381-1388
3. Chabner B.A. et al. – Antineoplastic Agents, cap. 52, în Goodman&Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill Medical Publishing Division, 10th ed., 2001, 1388-1459
4. Dobrescu D. – Antitumorale, cap.15, în Farmacoterapie practică, vol. 1, Ed. Medicală, Bucureşti, 1989, 177-216
5. Dobrescu D., Manolescu E., Subţirică V., Drăgan A., Dobrescu L., Negreş S. – Memomed 2004, Ed. Minesan, 2004, ed. a 10-a
6. Lippincott – Farmacologie ilustrată, Ed. medicală Callisto, ed. a 2-a, 2000, 373-400
7. Mendelsohn J. – Principles of Neoplasia, Cap. 300, în Harrison's Principles of Internal Medicine, vol. II, McGraw/Hill, Inc., Health Professions Division, 12th ed., 1991, 1576-1587
8. Salomon S.E., Sartorelli A.C. – Cancer Chemotherapy, cap. 55, în Basic & Clinical Pharmacology, Lange Medical Books KMcGraw-Hill Medical Publishing Division, 8th ed., 2001, 923-958
9. Stroescu V. – Chimioterapicele anticanceroase, imunodepresivele, cap. 47, în Bazele farmacologice ale practicii medicale, Ed. Medicală, Bucureşti, ediţia a VII-a, 2001, 1137-1193

XVI. CHIMIOTERAPIA ANTIVIRALĂ

Secţiunea

1. BAZE VIRUSOLOGICE

1.1. VIRUSURI

1.1.1. Virusuri – structură

Virusurile sunt paraziţi intracelulari de dimensiuni foarte mici, nedecelabili prin microscopia optică, a căror multiplicare depinde de procesele de sinteză ale celulei gazdă. Unele virusuri produc la om infecţii virale, uneori deosebit de grave.

Fiecare virus este alcătuit din minimum două componente:

- un **acid nucleic (ADN sau ARN),** cu structură polinucleotidică → polimer având monomerul alcătuit dintr-o pentoză, o bază azotată şi o grupare fosfat. Bazele azotate, purinice sau pirimidinice, sunt reprezentate de adenină, guanină, timină şi citozină în cazul ADN viral sau adenină, guanină, uracil şi citozină în cazul ARN viral;
- o manta proteică **(capsidă virală).**

Unele virusuri prezintă un înveliş membranal sau "anvelopă virală".

Particula virală completă este denumită **virion.** Speciile particulare de virus conţin numai un singur tip de acid nucleic, care poate fi ADN (mono- sau bicatenar) sau ARN (mono- sau bicatenar). In mod obişnuit virionul conţine o singură moleculă de acid nucleic, dar unii virioni au mai multe molecule.

Acidul nucleic este de fapt genomul virusului şi conţine una sau mai multe gene. Ele codifică enzime esenţiale pentru replicarea virală în interiorul celulei gazdă, sinteza proteinelor învelişului viral şi a proteinelor accesorii. Virusurile folosesc ribozomii celulei parazitate în vederea programării propriilor sinteze.

Unitatea capsidă – acid nucleic defineşte **nucleocapsidul.** Dacă învelişul lipseşte însuşi nucleocapsidul este un virion.

Învelişul viral este derivat al membranei celulare, dar în mod obişnuit conţine şi proteine specifice virale. De exemplu, învelişul HIV are două proteine specifice: **glicoproteina 120** (gp120) şi **glicoproteina 41** (gp41), iar "anvelopa" virusului gripal A conţine **hemaglutinină (HA) , neuraminidază (NAm) şi proteină M2** care funcţionează ca un canal ionic.

Pentru unele virusuri infecţia celulei umane sau animale se soldează cu moartea celulei şi eliberarea particulelor de virus neoformat în mediul extracelular, pentru alte virusuri eliberarea particulelor virale nou formate se face prin inmugurire în membrana celulară.

1.1.2. Stadiile ciclului de viaţă a virusurilor virulente:

- Adsorbţia,
- Intrarea acidului nucleic în celula gazdă,
- Transcripţia, translaţia şi replicarea virală,
- Maturarea particulelor virale,
- Eliberarea particulelor virale.

1.1.2.1. Adsorbția virusului pe suprafața celulei gazdă

Adsorbția reprezintă prima etapă a infecției virale. In mod obișnuit o specie de virus ţintește un singur tip celular. Pe virusuri s-au descris **situsuri virale de ataşare** (SVA). Există o relație de complementaritate între SVA şi receptorii de pe celula gazdă (SVA pentru virusul gripal este HA, NAm, iar receptorii celulari mucoproteine, SVA pentru virusul HIV este proteina capsidică gp 120, iar receptorul CD4 limfocitar, pentru virusul herpes simplex SVA este glicoproteina gB de înveliş, iar receptorul pe membrana celulei fibroblastice etc).

1.1.2.2. Intrarea acidului nucleic în celulă

Numărul mecanismelor pentru transportul acidului nucleic viral într-o celulă este tot atât de mare ca şi numărul virusurilor. Pentru unele virusuri, numai acidul nucleic intră în celulă; pentru alte virusuri, membrana celulară este străbătută atât de acidul nucleic cât şi de proteinele virale.

• **Fuziunea virală**

Pentru majoritatea virusurilor cu înveliş, primul stadiu al penetrației este fuziunea învelişului viral cu membrana celulară. Fuziunea se realizează prin mecanisme diferite la diferite specii virale, un rol important avându-l proteinele din învelişul viral.

In cazul HIV glicoproteina de suprafață gp120 se leagă de receptorul CD4 al celulelor TCD4+, legătură ce ancorează virusul la suprafața celulei, iar interacțiuni adiționale cu receptori specifici (co-receptorii CXCR4 sau CCR5 pentru chemokine) determină modificarea conformațională a gp120, ce conduce la fuziunea membranei virale cu membrana celulară. Legarea gp120 la glicosfingolipidele (GSL) membranale este mediată printr-un domeniu de legătură disulfid numit V3. In prima etapă de fuziune se formează un complex trimolecular între gp120, CD4 şi GSL, care permite intrarea virusului în celulă în porțiunea "plutei lipidice" a membranei celulare. Proteina transmembranală gp41 mediază de asemenea fuziunea.

Virusul gripal, într-o fază inițială se leagă la un receptor pe suprafața celulară şi este internalizat într-un endozom unde pH-ul acid favorizează fuziunea virusului cu membrana endozomului. Prezența canalului ionic M2 din "anvelopă" permite intrarea H^+ în interiorul virusului şi scăderea pH-ului viral. Această scădere de pH distruge interacțiunile proteină M1 – RNPv şi permite dezvelirea virusului. M1 este o proteină care leagă ribonucleoproteine virale (RNPv) de "anvelopă". RNPv eliberate în citoplasmă pătrund în nucleu prin porii membranei nucleare.

• **Dezasamblarea virusului** prin enzimele lizozomale ale celulei.

1.1.2.3. Transcrierea, translația şi replicarea virală

ADN viral pătruns în celulă poate urma două modele de codificare a sintezelor proprii:

1.1.2.3.1. ADN viral se inseră într-o zonă a ADN celular şi se va sintetiza ARNm complementar mixt. Acesta va ajunge în ribozomi, care vor "citi" mesajul şi **aceeaşi ribozomi vor sintetiza proteine dictate de ADN celular şi proteine dictate de ADN viral;**

1.1.2.3.2. ADN viral nu se integrează în genomul celular, dar induce precoce sinteza unei enzime (**ARN-polimeraza** indusă viral) care catalizează sinteza unui **ARNm nou pe matrița de ADN viral.** ADN celular comandă formarea ARNm normal. **Unii ribozomi vor citi mesajul pe molecula de ARNm celular, iar alții pe ARNm de tip viral, producându-se atât proteine normale cât şi virale.**

1.1.2.3.3. Pentru ***virusurile ARN*** strategia de replicare în celula gazdă este legată fie de enzime din virion care sintetizează ARNm sau de ARN viral care serveşte ca propriu ARNm. ARNm este translat într-o serie de proteine virale ca ARN polimeraza, care sintetizează direct mai mult ARNm viral. Unele virusuri ARN necesită o transcriere activă în celula gazdă.

Sinteza particulelor virale neoformate se realizează prin:

• **fenomene precoce:** oprirea sintezelor proteice de tip celular, **se codifică ARN polimeraza virus - indusă** în cazul virusurilor ARN, **ADN polimeraza virus-indusă** în cazul virusurilor ADN. Aceste enzime catalizează formarea de **"copii"** ale acidului nucleic viral folosind ca matriță nucleoidul viral decapsidat. **Integraza** virală este necesară pentru integrarea **ADN proviral** în genomul celulei gazdă înainte de multiplicare;

• **fenomene tardive:** copiile de acid nucleic viral **programează** la nivelul **ribozomilor celulari sinteze proteice noi.** In cazul virusurilor ARN moleculele de acid nucleic viral rezultate din replicarea intracelulară reprezintă ele însele un ARNm nou, "citit" direct de ribozomi. In cazul virusurilor ADN, pe matrița acidului nucleic viral se sintetizează mai întâi un ARNm virus specific, care funcționează apoi ca un nou "programator" la nivelul ribozomilor.

1.1.2.3.4. ARN-ul viral al retrovirusurilor, pătruns în celula gazdă, reprezintă o nouă matriță, care induce formarea **enzimei revers-transcriptază (ADN-polimerază ARN-dependentă).** Ea catalizează formarea unui **ADN complementar,** dublu catenar, folosind ca matriță ARN-ul viral. ADN-ul complementar viral denumit şi **provirus** este apoi translocat în nucleu şi se integrează în ADN-ul celular într-o anumită regiune. După o perioadă de timp mai scurtă sau mai lungă (uneori zeci de ani) provirusul se poate activa, declanşând boala. In cazul HIV, când ADN viral se activează, va genera prin transcriere atât ARN viral, cu rol de genom, cât şi ARNm, responsabil de sinteze proteice virale. Sinteza urmează apoi drumul indicat la modelul ***2.1.2.3.1.*** de programare a virusurilor ADN. Secvențele procesului de revers-transcriere sunt mai complexe, implicând intervenția mai multor enzime în afara reverstranscriptazei: helicaza, primaza, ribonucleaza H, integraza etc.

1.1.2.4. Maturarea particulelor virale

Proteinele virale nou formate se aşează în jurul moleculelor de acid nucleic şi astfel are loc **asamblarea şi maturarea** particulelor virale neoformate.

1.1.2.5. Eliberarea particulelor virale neoformate în mediul extracelular.

Pentru virusul HIV particulele virale înmuguresc pe suprafața celulară ca particule virale imature. **HIV-1 proteaza** digeră componentele mai mari formând virusul infecțios.

1.2. CLASIFICAREA VIRUSURILOR

In funcție de **natura genomului virusurile** se împart în:

- **virusuri ADN** - genom ADN monocatenar sau bicatenar,
- **virusuri ARN** - genomul alcătuit dintr-un lanț de ARN,
- **retrovirusuri** – conțin tot un lanț de ARN, dar prin revers-transcriptază (RT) se formează un lanț de ADN care va fi inclus în genomul celulei gazdă.

1.2.1. Virusuri ADN

- **adenovirusuri** –grupurile I, II, III,
- **herpesvirusuri** – virusurile herpes simplex (VHS), varicelo-zoster (VVZ), citomegalic (VCM), Epstein-Barr (VEB),

- **hepadnavirusuri** - virusul hepatitic B (VHB),
- **papilomavirusuri** -virusul verucii vulgare, condiloma acuminata.
- **poxvirusuri** – virusurile vaccinia, variolei, virusul moluscului contagios,

1.2.2. Virusuri ARN

- **picornavirusuri** – enterovirusuri (poliomielitei, ECHO, Coxackie), virusul hepatitic A (VHA), rhinovirusuri,
- **orthomyxovirusuri** – virusuri gripale,
- **paramyxovirusuri** – virusuri paragripale, virusul sincițial respirator (VSR), virusul rujeolos, virusul urlian,
- **rhabdovirusuri** – virusul rabic,
- **arbovirusuri**- virusul encefalitei transmise prin artropode, virusul febrei galbene,
- **arenavirusuri** – virusuri ce produc meningită, febra Lassa,
- **coronavirusuri** – virusul bronșitei infecțioase, virusul hepatitei murine, virusul gastroenteritei și catarului acut al căilor respiratorii,
- **flavivirusuri** – virusul hepatitic C (VHC),
- **togavirusuri** – virusul rubeolic,
- **retrovirusuri** – HIV(virusul imunodeficienței umane), virusuri oncogene (HTLV-1→ human T lymphotropic virus).

2. BAZE FARMACOLOGICE

Deoarece infecțiile cu unele virusuri ca HIV, VHB, VHC au o evoluție de multe ori fatală, iar alte infecții virale la bolnavi imunodeprimați îmbracă un aspect grav, în ultima decadă numărul medicamentelor antivirale și al agenților antivirali aflați în diferite stadii de cercetare a devenit impresionant, astfel că o clasificare unitară a lor este destul de dificilă. In clasificare nu sunt incluse vaccinurile.

2.1. CLASIFICAREA AGENȚILOR ANTIVIRALI DUPĂ MECANISMUL DE ACȚIUNE

2.1.1. Inhibitori ai intrării virusului în celulă

2.1.1.1. Inhibitori ai adsorbției virusurilor pe suprafața celulei gazdă

- HIV - compuși polianionici ca polisulfați, polinucleotide –*zintevir* (previne interacțiunea porțiunii V3 a gp120 cu CD4), polioxometalați, dextran sulfat, derivați cosalan, cianovirin-N, albumine încărcate negativ

Aceste substanțe sunt încorporate în preparate topice, folosite în profilaxia virozelor transmise sexual. Nu s-a validat încă eficiența profilactică.

- VSR - anticorpi monoclonali umanizați –*palivizumab*

2.1.1.2. Antagoniști ai co-receptorilor chemokinelor

- HIV:
  -TAK-779, SCH-C(SCH-350634) sunt antagoniști pe co-receptorii CCR5 de pe macrofage
  -biciclam AMD3100 este antagonist pe co-receptorii CXCR4 de pe celulele T

2.1.1.3. Inhibitori ai fuziunii virale

-HIV - *enfuvirtidă* (T20)
  - derivați ai acidului betulinic
-VSR și alte paramixovirusuri
  - analogi peptidici ai DP-178
  - compuși non-peptidici, cu GM mică – R1709591, VP-14637
-VHS - *docosanol*

2.1.1.4. Inhibitori ai decapsidării cu dezasamblare virală

- HIV - azodicarbonamidă
- picornavirusuri – *pleconaril*
- virusuri gripale - *amantadină, rimantadină*

2.1.2. Inhibitori ai transcrierii genomului viral

2.1.2.1. Inhibitori ai IMPdehidrogenazei cu inhibiția sintezei bazelor azotate

- competitivi – *ribavirin*
- necompetitivi – *acid micofenolic*

2.1.2.2. Inhibitori ai revers transcriptazei

- **Nucleozide**
  - HIV – *abacavir, amdoxovir, didanozină, emtricitabină, lamivudină, stavudină, zalcitabină, zidovudină*
- **Nucleozide aciclice fosfonate**
  - HIV – *adefovir dipivoxil, tenofovir disoproxil*
- **Non-nucleozide**
  - HIV – capravirină, *delavirdină, efavirenz, foscarnet, nevirapină*

2.1.2.3. Inhibitori ai HIV ribonucleazei H

- derivat de hidrazonă (BBHN), derivați fenilhidrazonici (CPHM)

2.1.2.4. Inhibitori ai integrazei HIV

- *zintevir*, acid L-chicoric

2.1.2.5. Inhibitori ai ARN replicazei virale *(ARN polimeraza dependentă de ARN)*

- VP-32947 inhibă enzima virusului diareei virale bovine

2.1.2.6. Inhibitori ai transcrierii HIV

- *floroquinolină, temacrazină, flavopiridol*

2.1.2.7. Inhibitori ai ADN-polimerazei virale

- **Inhibitori care necesită o kinază indusă viral pentru activare** cu:
  - → **stoparea alungirii lanţului de ADN**
    - herpesvirusuri – *aciclovir, penciclovir, ganciclovir* şi formele lor orale *valaciclovir, famciclovir, valganciclovir, brivudin, trifluridină*
  - → **formarea unui ADN viral aberant**
    - *idoxuridină*, sorivudină, *trifluorouracil, vidarabină*
  - → **blocarea cuplării nucleotidelor în cadrul lanţului ADN**
    - -VCM – *foscarnet, lobucavir*
    - -VHB –*lamivudină, adefovir, clevudin, entecavir, emtricitabină*
- **Inhibitori care nu necesită o kinază indusă viral pentru activare**
  - -VCM – *cidofovir*

2.1.2.8. Inhibitori ai protein kinazei virale cu inhibarea sintezei de ADN

- VCM – *maribavir*

2.1.2.9. Inhibitori ai proteinei NCp7 nucleocapsidale

- HIV – azodicarbonamidă, 2,2,ditio bisbenzamidă

2.1.2.10. Inhibitori ai transcrierii şi ai proteinelor reglatoare HIV

- **Inhibitori ai proteinei Tat**
  - mutanţi dominant negativ, Ro24-7429, Ro5-3335
- **Inhibitori ai proteinei Rev**
  - mutanţi dominant negativ, leptomicină B, PKF050-638

2.1.2.11. Interferoni

2.1.3. Inhibitori ai procesului de maturare a ARNm viral

- ***Inhibitori ai S-adenosilmonocistein hidrolazei***
  - -V.(-) ARN (bunia-, arena-, rhabdo-, filo-, ortho-, paramixovirusuri), V.(+) ARN (reo-, poxvirusuri)
  - analogi ai adenozinei ca adenozină carbociclică, 3-deaza-adenozină carbociclică, neplanocin A etc

2.1.4. Inhibitori ai translaţiei ARNm viral

- oligonucleotide antisens – *afovirsen, fomivirsen*
- *interferoni, ribozime*

2.1.5. Inhibitori ai modificărilor posttranslaţionale

2.1.5.1. Inhibitori ai proteazei HIV

- HIV – *amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, mozenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir*

2.1.5.2. Inhibitori ai N-glicozilării

- VHB şi VHC – N-nonil-dezoxinojirimicină
- *Interferoni*

2.1.6. Inhibitori ai asamblării componentelor virale şi eliberării virusului

2.1.6.1. Inhibitori ai neuraminidazei virale

- Virusuri gripale - *zanamivir, oseltamivir*

2.1.7. Inhibitori ai maturării virale

2.1.7.1. Interferoni

2.2. CLASIFICAREA MEDICAMENTELOR ANTIVIRALE DUPĂ STRUCTURA CHIMICĂ:

- **Analogi nucleozidici/nucleotidici**
  - analogi ai adenozinei- vidarabină, adefovir (nucleotid fosfonat)
  - analogi ai dezoxiadenozinei –didanozină
  - analogi ai timidinei - stavudină, idoxuridin (analog iodinat), zidovudină (analog al deoxitimidinei),
  - analogi ai guanozinei – abacavir, entecavir, ribavirină
  - analogi aciclici ai guanozinei – aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, famciclovir, penciclovir
  - analogi ai citozinei – cidofovir, lamivudină, zalcitabină
  - analogi ai nucleozidelor pirimidinice – idoxuridină, trifluridină
  - analog nucleozidic carbociclic - abacavir
  - analog nucleozidic – lamivudină
  - ribonucleozid benzimidazol – maribavir
- **Alţi analogi structurali**
  - analog pirofosfat anorganic – foscarnet
  - analogi ai acidului sialic – oseltamivir, zanamivir
- **Antivirale cu structură chimică diversă**
  - oligonucleotide fosforotionate – fomivirsen
  - alcool saturat cu lanţ lung – docosanol
  - amine triciclice – amantadină, rimantadină
  - derivaţi de imidazolchinolinamină – imiquimod
  - derivaţi de trifluorometil oxadiazol – pleconaril
  - derivaţi de bisheteroarilpiperazină – delavirdină
  - derivaţi de dihidrobenzoxazin – efavirenz
  - derivaţi peptidomimetici – saquinavir, lopinavir, derivaţi peptidomimetici hidroxilaminici – indinavir, ritonavir
  - derivat N,N disubstituit (hidroxietil) aminosulfonat - amprenavir
- **Proteine**
  - interferoni, anticorpi monoclonali, imunoglobuline

2.3. CLASIFICAREA MEDICAMENTELOR ANTIVIRALE DUPĂ TIPUL DE VIRUSURI SENSIBILE

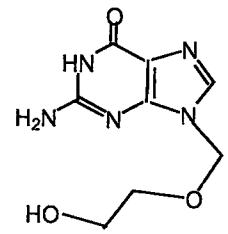
- **agenţi antivirusuri herpes simplex, varicelo-zosterian**
  - aciclovir, valaciclovir, ciclofovir, cidofovir, docosanol, famciclovir, penciclovir, foscarnet, fomivirsen, idoxuridină, trifluridină, vidarabină, moroxidin.
- **agenţi antivirus citomegalic**
  ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, foscavir, cidofovir, fomivirsen, maribavir, lobucavir
- **agenţi antivirusuri gripale**
  - amantadină, rimantadină, oseltamivir, zanamivir
- **agenţi antivirus hepatitic B**
  - interferon alfa-2b, interferon alfa-2a, PEG interferon alfa-2b, PEG interferon alfa-2a, lamivudină, ribavirină, adefovir dipivoxil, entecavir, emtricitabină, clevudină
- **agenţi antivirus hepatitic C**
  - interferon alfa-2b, interferon alfa-2a, PEG interferon alfa-2b, PEG interferon alfa-2a, ribavirină, levovirină
- **agenţi antivirus sinciţial respirator**
  - palivizumab, ribavirină, Ig anti VSR i.v.
- **agenţi antiretrovirusuri – anti HIV**
  - zidovudină, didanozină, stavudină, lamivudină, zalcitabină, abacarvir, nevirapin, delaviridin, efavirex, saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, emivirin, capravirin, tipranavir, tenofovir disoproxil fumarat
- **agenţi antipapilomavirusuri**
  - afovirsen
- **agenţi antienterovirusuri**
  - pleconaril
- **agenţi antivirali cu spectru larg**
  - interferoni –VHB şi VHC, papilomavirus, v. citomegalic, herpesvirusuri
  - ribavirin – VSR, v. gripale, VHC, virusuri herpetice, adenovirusuri, poxvirusuri.

3. AGENŢI ANTIVIRUSURI HERPETICE

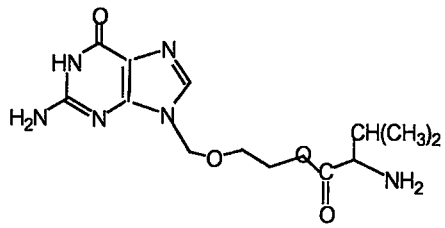
Baze fiziopatologice

Virusurile herpetice umane sunt larg răspândite pe glob şi determină frecvente infecţii virale pacienţilor imunocompetenţi ca şi imunocompromişi (SIDA, transplant de organ etc). Grupa virusurilor herpetice include virusul herpes simplex tip 1, virusul herpes simplex tip 2, virusul varicelo-zosterian, virusul Epstein Barr, virusul citomegalic.

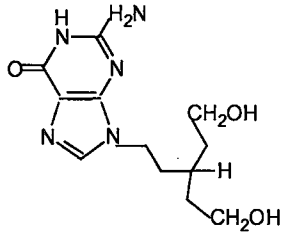
Localizare
- Infecţii cu **virus herpes simplex tip 1 (VHS-1)**
  - cavitatea bucală, facies, piele, esofag, creier;
- Infecţii cu **virus herpes simplex tip 2 (VHS-2)**
  - zona genitală, rect, piele, meninge;
- Infecţiile cu virusuri herpes simplex sunt primare
  - sau manifestările apar prin activarea unei infecţii latente;
- Infecţii cu **virusul varicelo-zosterian (VVZ)**
  - varicelă, zona zoster etc;
- Infecţii cu **virus citomegalic (VCM)**
  - retinită, pneumonie, enterită, hepatită etc;
- Infecţiile cu virus **Epstein Barr (VEB)**
  - mononucleoză infecţioasă.



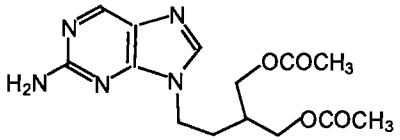
Aciclovir



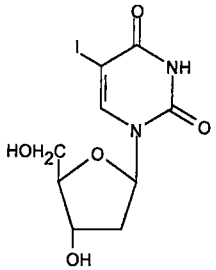
Valaciclovir



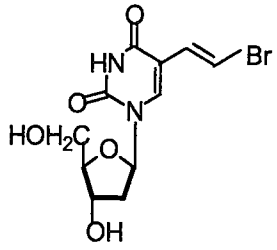
Penciclovir



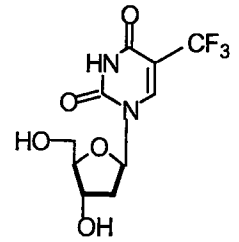
Famciclovir



Idoxuridină



Brivudină



Trifluridina

Fig. XVI.1. Structura chimică a unor agenţi antivirusuri herpetice-analogi nucleozidici

3.1. ANALOGI NUCLEOZIDICI ANTIVIRUSURI HERPETICE

3.1.1. Analogi nucleozidici activaţi prin kinaze induse viral şi kinaze celulare

In infecţiile cu virusuri herpetice o strategie antivirală importantă o reprezintă folosirea ca medicamente a unor compuşi analogi celor care iau parte la biosinteza acizilor nucleici sau/şi a proteinelor virale în celula infectată. Analogii nucleozid/ nucleotidici se substituie nucleozidelor naturale, fie în strucura acestor macromolecule, fie în cea a substraturilor unor enzime implicate în aceste biosinteze. Virusul infectant îşi pierde parţial sau total funcţiile deoarece analogul modifică informaţia genetică sau structurile secundară şi terţiară ale acizilor nucleici.

Agenţii antivirali folosiţi în tratamentul infecţiilor cu herpesvirusuri sunt analogi ai guanozinei **(aciclovir, penciclovir, ganciclovir şi promedicamentele orale valaciclovir, famciclovir şi valganciclovir)** şi analogul timidinei **brivudina.** Înaintea inactivării ADN polimerazei ei suferă fosforilări până la forma activă trifosfat. Prima fosforilare, iar pentru brivudină şi a doua, se realizează prin timidin kinaze codificate de VHS şi VVZ sau pentru ganciclovir printr-o proteinkinază codificată de VCM. Aceste kinaze induse viral determină o specificitate antivirală a compusului. Analogii nucleozidici 5-trifosfat acţionează ca inhibitori competitivi fiind substraturi în locul substraturilor naturale pentru ADN-polimeraza virală şi dacă se încorporează în ADN analogii guanozinici aciclici opresc elongaţia ADN.

ACICLOVIR şi VALACICLOVIR

Str. chim.: Aciclovir (9-[(2-hidroxietoxi)metil]-9H-guanină) este analog nucleozidic aciclic al guanozinei, iar **valaciclovir** este un **promedicament** (L-valil esterul aciclovirului).

Spectru antiviral: herpesvirusuri. *In vitro* activitatea antivirală scade în ordinea VHS-1 > VHS-2 >VVZ > VEB > VCM.

Mecanism de acţiune

Inhibă selectiv replicarea ADN-ului virusului herpetic.

Aciclovirul este captat preferenţial în celula infectată. Fosforilarea iniţială a aciclovirului este facilitată de timidin kinaza virală ceea ce explică specificitatea pentru VHS şi VVZ. Enzimele celulare transformă aciclovir monofosfatul (aciclo-GMP) în aciclovir trifosfat (aciclo-GTP). **Analogul nucleozidic format inhibă ADN polimeraza virală competiţionând cu deoxiguanozintrifosfat (dGTP).** Fragmentul de ADN terminal care conţine aciclovir se leagă de enzimă pe care o inhibă **ireversibil. Incorporat** în **ADN-ul viral** are rol de "codon stop", împiedicând alungirea lanţului de ADN prin adaos de nucleotide. Are efect numai pe virusurile cu replicare rapidă şi nu influenţează virusurile latente.

In condiţii clinice **rezistenţa** virusului herpetic la medicament este rară, iar tulpinile rezistente sunt puţin agresive. Ea se obţine prin 3 mecanisme: absenţa sau producerea insuficientă a timidin kinazei virale, alterarea enzimei sau alterarea ADN polimerazei virale. VCM este mai rezistent deoarece nu are o timidin kinază specifică.

Fcin. Aplicat topic aciclovirul nu se absoarbe, dar se acumulează în veziculele herpetice. După administrarea orală absorbţia este lentă şi incompletă (10 – 30%). Administrarea i.v. a unei doze de 5 mg/kg sau 10 mg/kg realizează concentraţii plasmatice maxime de 10 respectiv 20 μg/ml la o oră.

Valaciclovirul după administrarea orală este metabolizat rapid prin hidroliză în aciclovir la primul pasaj intestinal şi hepatic.

Aciclovirul se distribuie larg în fluidele organismului: umori apoase, LCR. Concentraţia în veziculele cutanate este egală cu cea din plasmă. Concentraţiile în salivă şi secreţia vaginală sunt variabile. Trece prin placentă în lichidul amniotic, se elimină în lapte. In plasma nou născutului şi a mamei sunt concentraţii similare. T1/2 este de 2,5 ore. Se elimină predominant renal nemodificat, prin filtrare glomerulară şi secreţie tubulară.

Fter., Fgraf.

Se administrează local, oral sau în perfuzii i.v. în infecţiile herpetice:

- unguent oftalmic 3% în sacul conjunctival de 5 ori/zi în herpes ocular;
- în herpes orofacial sau genital cremă 5% de 6 ori/zi;
- în infecţii herpetice cutanate sau mucoase de prim episod aciclovir oral 200 mg de 5 ori/zi sau 400 mg de 3 ori/zi, timp de 10 zile; valaciclovir 1000 mg de 2 ori pe zi pentru 10 zile;
- în infecţii herpetice genitale recurente se administrează oral aciclovir 400 mg de 2 ori pe zi, iar valaciclovir 500-1000 mg o dată pe zi timp de 1 an;
- la nevoie se administrează aciclovir în perfuzie i.v. 10 mg/kg/8 ore (forme severe de infecţii cu VHS - encefalită, herpes neonatal).

Aciclovirul nu este un medicament de rutină în varicelă la copil, dar se poate folosi în cazul riscului de boală severă (varicelă la adult, boli pulmonare sau cutanate cronice, terapie de lungă durată cu salicilaţi sau corticosteroizi). Dozele sunt mai mari deoarece susceptibilitatea virusului la medicament este mai mică (oral, 800 mg de 4 ori/zi în varicelă şi de 5 ori/zi în zona zoster la adult);

- aciclovirul i.v. se utilizează mai ales la pacienţi imunocompromişi cu forme severe ale infecţiilor cu VHS (encefalită) sau cu VVZ (varicelă şi zona zoster);
- valaciclovirul oral 1000 mg de 3 ori/zi, 7 zile - mai eficient în herpes zoster;
- pentru profilaxie antiVCM la pacienţi imunodeprimaţi (transplant de organ);
- în infecţii cu VEB efecte tranzitorii.

Ftox.

Aciclovirul şi valaciclovirul sunt bine tolerate. Efectele adverse depind de calea de administrare.Tratamentul topic produce rareori iritaţie locală, cu senzaţia de arsură, înţepătură, eritem. Poate produce flebită la inj. i.v. Toxicitatea sistemică este redusă. La administrarea orală s-au citat: greaţă, vomă, diaree, cefalee, erupţii cutanate la aciclovir şi cefalee, greaţă, diaree la valaciclovir. Doze mari de aciclovir i.v., cât şi de valaciclovir oral pot produce fenomene toxice neurologice şi psihice, nefrotoxicitate, uneori până la insuficienţă renală. Se hiperhidratează bolnavul la doze mari de aciclovir pentru a evita precipitarea substanţei la nivel renal. Foarte rar, la imunodeprimaţi, apare trombocitopenie, uneori fatală.

C.I. - sensibilizare la aciclovir; contraindicaţie relativă – sarcină, alăptare.

Interacţiuni medicamentoase

Asocierea aciclovir - ciclosporină creşte riscul nefrotoxicităţii. Asocierea zidovudină - aciclovir determină somnolenţă severă. Probenecidul scade clearance-ul renal al aciclovirului. Micofenolat mofetilul, agent imunosupresor, potenţează activitatea antiherpetică a aciclovirului prin scăderea intracelulară a dGMP.

PENCICLOVIR şi FAMCICLOVIR

Str. chim.: Penciclovirul este 9-(4-hidroxi-3-hidroximetilbut-1-il)guanină, analog aciclic al guanozinei. **Famciclovirul** este **promedicament** (diacetil ester al 6-dezoxi penciclovirului).

Spectru antiviral: VHS-1 şi VHS-2, VVZ, VEB, VHB.

Mecanism de acţiune

Mecanismul de acţiune este asemănător aciclovirului. Penciclovirul este fosforilat iniţial de către timidinkinaza virală. Penciclovir trifosfat este inhibitor al sintezei ADN. El este de 100 ori mai slab inhibitor al ADN polimerazei virale decât aciclovirul, dar realizează concentraţii mai mari în celula infectată, pentru un timp mai îndelungat (7-20 ore), cu o activitate antivirală prelungită. Inhibă elongaţia ADN-ului viral.

Rezistenţa VHS la penciclovir în infecţii este relativ scăzută. VHS aciclovir rezistente prezintă rezistenţă încrucişată la penciclovir.

Fcin.

Penciclovirul are o bodisponibilitate orală scăzută, dar famciclovirul se absoarbe bine digestiv şi se transformă rapid în penciclovir în timpul şi după absorbţia din intestin. T1/2 plasmatic al penciclovirului este de 2 ore. Volumul total de distribuţie este aproximativ dublu faţă de volumul total al apei din organism. Famciclovirul se elimină 10% prin scaun, iar restul prin urină ca penciclovir (filtrare glomerulară şi secreţie tubulară activă).

Fter., Fgraf.:

Infecţii cu VHS-1, VHS-2 şi VVZ

Famciclovirul se administrează oral 250 mg de 3 ori pe zi timp de 5 – 10 zile în herpes vaginal la primul episod, 250 mg de 2 ori pe zi timp de 1 an în herpes vaginal recidivant cronic, 500 mg de 2 ori pe zi în infecţii recurente orolabiale sau genitale cu VHS la persoane cu HIV.

Penciclovir cremă 1% se aplică topic în herpes orolabial recurent la persoane imunocompetente. Penciclovirul este administrat i.v. în infecţii cutaneomucoase cu VHS la bolnavi imunodeprimaţi.

Famciclovirul este administrat în herpes zoster în doză de 500 mg de 3 ori pe zi oral, 10 zile. Famciclovirul se mai poate folosi în hepatita cronică cu virus B sau în infecţia cu VHB după transplant, dar are o potenţă mai redusă decât lamivudina.

Ftox.

Administrarea orală a famciclovirului este bine tolerată, dar poate fi asociată cu cefalee, diaree, greaţă. S-au raportat urticarie, rash, halucinaţii la vârstnici.

Penciclovirul este mutagen la concentraţii mari *in vitro*. Nu a fost stabilită siguranţa în sarcină.

BRIVUDINA

Este structural bromovinil dezoxiuridină, **analog nucleozidic**.

Fdin.:

Este eficace faţă de **VHS-1 şi VVZ.** Acţiunea specifică asupra acestor virusuri se datoreşte fosforilării selective de către deoxitimidin kinaza virală. Poate dezvolta rezistenţă, uneori încrucişată cu rezistenţa la aciclovir.

Este **fosforilată** intracelular la brivudină 5'-trifosfat; primele două fosforilări se produc sub acţiunea timidin kinazei virale. Acţionează ca un inhibitor competitiv al ADN polimerazei, ca substrat alterat şi se încorporează în ADN-ul viral, cu reducerea integrităţii şi funcţionalităţii acestuia.

Fter., Fgraf.:

Se utilizează în keratită herpetică ca soluţie sau unguent oftalmic 0,1 – 1%, în herpes labial cremă 5%. Se administrează oral 125 mg de 4 ori pe zi în infecţii cu VHS sau VVZ la bolnavi imunodeprimaţi.

Ftox.:

Efecte adverse: greaţă, vomă, diaree, dureri abdominale, cefalee, ameţeli, proteinurie, glicozurie, creşterea transaminazelor serice, a bilirubinemiei, etc. Prudenţă în insuficienţa renală.

Nu se asociază cu antimetaboliţi citostatici ca fluorouracilul deoarece le creşte T1/2 şi toxicitatea.

3.1.2. Analogi nucleozidici activaţi prin kinaze celulare

TRIFLURIDINA

Fdin.:

Este 5-trifluorometil-2'-deoxiuridină, un nucleozid pirimidinic fluorinat care are *in vitro* activitate inhibitorie împotriva VHS tip 1 şi 2, inclusiv rezistente la aciclovir, vaccinia, VCM şi unele adenovirusuri.

Mecanism de acţiune

Tifluridina este fosforilată intracelular în formă activă de enzimele celulare. Inhibă sinteza ADN-ului viral.Trifluridina monofosfat inhibă ireversibil timidilat sintetaza împiedicând conversia dUMP în dTMP, iar trifluridin trifosfat este un inhibitor competitiv al ADN polimerazei împiedicând încorporarea timidin trifosfatului în ADN viral şi celular. Deoarece trifluridina împiedică şi sinteza ADN-ului celular este contraindicată pentru utilizarea sistemică.

Fter.:

Principala indicaţie: keratită herpetică în administrare topică ca instilaţii oculare sau unguent oftalmic. Poate da disconfort ocular şi edem palpebral. In infecţii cutanate cu VHS aciclovir-rezistent se aplică de asemenea topic.

IDOXURIDINA

Fdin.:

Este 5-iodo-2'-deoxiuridină, un analog timidinic iodat care inhibă *in vitro* replicarea herpesvirusurilor şi poxvirusurilor.

Mecanismul antiviral nu este complet definit, dar derivaţii fosforilaţi inhibă diverse enzime. Produsul trifosfat inhibă sinteza ADN viral, se încorporează în ADN-ul viral şi celular producând o transcriere greşită.

Fter.:

Principala indicaţie: keratita cu VHS prin aplicare topică ca soluţie sau unguent oftalmic. Se poate utiliza prin aplicare locală şi în herpes labial, genital, zona zoster. Poate produce reacţii locale ca prurit, durere, inflamaţie, edem.

VIDARABINA

Structural este adenin arabinoză sau 9-β-D-ribofuranoziladenină, **analog al adenozinei.**

Fdin.:

Spectru antiviral: VHS şi VVZ, inclusiv rezistente la aciclovir, VCM, rhabdovirusuri, poxvirusuri, hepadnavirusuri şi unele virusuri ARN tumorale.

Mecanism de acţiune In celula infectată viral vidarabina este fosforilată în analog nucleozid. Vidarabină trifosfat **inhibă ADN polimeraza**. Se încorporează în ADN viral şi celular, acţionând ca un "codon stop". Inhibă de asemenea ribonucleozid reductaza, ARN poliadenilarea, S-adenozilhomocistein hidrolaza, ultima fiind implicată în reacţii de transmetilare. Vidarabina este rapid deaminată în organism în hipoxantin arabinozidă, cu efect antiviral mai slab.

Unele tulpini de VHS rezistente la vidarabină au mutaţii ale ADN polimerazei.

Fter.:

Se utilizează topic ca unguent oftalmic 3% în keratita herpetică de 5 ori pe zi, 3 săptămâni, apoi încă o săptămână 2 aplicaţii pe zi. In perfuzii este folosită în infecţii herpetice sistemice, zona zoster sau infecţii cu VVZ la imunocompromişi. Datorită penetrabilităţii în creier este eficace în encefalita cu VHS. Instabilitatea *in vivo* prin deaminare şi toxicitatea excesivă reduc utilizarea clinică a vidarabinei.

Ftox.:

Toxicitate ridicată. Administrată i.v. prezintă toxicitate gastrointestinală, neurotoxicitate, hipokalemie, creşterea transaminazelor serice, anemie, leucopenie, trombocitopenie. La animal s-a dovedit a fi oncogenă şi teratogenă.

3.2. ANALOGI NUCLEOTIDICI FOSFONAŢI ANTIVIRUSURI HERPETICE

CIDOFOVIR

Str. chim.: dihidrat de 1-[(S)-3-hidroxi-2-(fosfonometoxi)-propil] citozină, un nucleotid purinic aciclic sintetic, analog nucleotid al citozinei.

Spectru antiviral larg:

Este activ faţă de VHS (1,2,6,8) şi VVZ rezistent la aciclovir, cu deficit de timidin kinază, VCM, inclusiv rezistent la ganciclovir, papilomavirusuri umane, poliomavirusuri, adenovirusuri, poxvirusuri, VHB.

Mecanisme de acţiune

Este un analog nucleozidic monofosforilat şi deci în celula infectată este fosforilat în difosfat activ numai de enzime celulare, fără fosforilare iniţială virus dependentă.

Este un inhibitor competitiv cu dCTP al ADN polimerazei şi un substrat alternativ pentru enzimă. Cidofovir difosfatul acţionează ca segment de închidere a lanţului de ADN stopând elongarea acestuia. Se încorporează în porţiunea 3' terminală a lanţului de ADN viral şi inhibă sinteza acidului nucleic. Are un T1/2 intracelular prelungit, inhibă ADN polimeraza virală la concentraţii de 8 – 600 ori mai mici decât cele care inhibă ADN polimeraza umană. Metabolitul fosfocolinic are un T1/2 intracelular de aproximativ 87 ore.

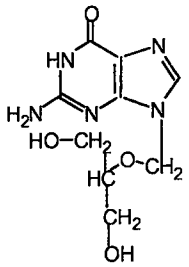
Rezistenţa VCM la cidofovir apare prin mutaţii ale ADN polimerazei virale.

Fcin. Aplicat local determină concentraţii plasmatice scăzute. Pe cale orală biodisponibilitatea este foarte scăzută. După administrarea i.v. se distribuie în toată apa organismului. Penetrarea în ţesuturile oculare şi SNC nu este bine definită. Se elimină în cea mai mare parte renal nemodificat, prin filtrare glomerulară şi secreţie tubulară.

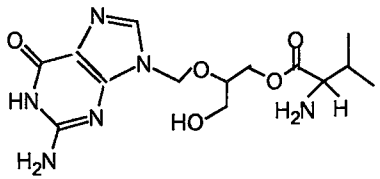
Fter., Fgraf.:

Indicaţii terapeutice

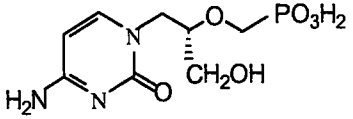
- retinita cu VCM la pacienţi infectaţi cu HIV, infecţii cu VHS aciclovir rezistent, herpes genital recurent, condilom acuminat, leziuni papilomatoase cutanate şi laringiene, molluscum contagiosum extensiv, keratoconjunctivită cu adenovirus, leucoencefalită multifocală. Se administrează i.v. 5 mg/kg/săptămână în primele 2 săptămâni, apoi aceeaşi doză la două săptămâni în retinita cu VCM la bolnavi cu HIV, infecţii cutaneomucoase cu VHS rezistent la aciclovir, leucoencefalită multifocală. Injectarea intralezională a produs remisiuni în papilomatoza respiratorie la adult şi copil, papilomatoza genitală. Injecţii in corpul vitros în retinita cu VCM. Topic ca gel 1%.



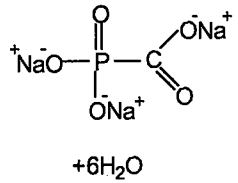
Ganciclovir



Valganciclovir



Cidofovir-analog fosfonat



Foscarnet-analog pirofosfat

Fig. XVI.2. Structura chimică a unor agenţi antivirusuri herpetice – analogi nucleotidici aciclici, fosfonaţi şi pirofosfaţi

Ftox:

- nefrotoxicitate la administrarea i.v., dependentă de doză, redusă prin asocierea cu probenecid; se recomandă o bună hidratare; contraindicată asocierea cu alte medicamente nefrotoxice,
- neutropenie la 20% din cazuri → monitorizarea leucogramei,
- proteinurie,
- durere, arsură, prurit la locul de aplicare topică,
- potenţial carcinogen, teratogen evidenţiat în studii pe animal; poate produce infertilitate. Se contraindică în sarcină.

3.3. ANTIVIRUSURI HERPETICE - INHIBITOARE ALE FUZIUNII VIRALE

DOCOSANOL

Fdin:

Docosanol este un **alcool saturat cu lanţ lung**. El inhibă replicarea virusurilor cu înveliş lipidic bogat ca VHS.

Acţionează prin blocarea intrării virusului în celulă datorită împiedicării fuziunii membranelor virală şi celulară.

Fter:

Se utilizează sub formă de cremă 10% în tratamentul herpesului orolabial recurent. Acţiunea este favorabilă dacă se aplică local în primele 12 ore de la apariţia simptomelor prodromale.

3.4. ANALOGI NUCLEOZIDICI ACICLICI ANTIVIRUS CITOMEGALIC

GANCICLOVIR şi VALGANCICLOVIR

Str. chim. Ganciclovirul este 9-(1,3-dihidroxi-2-propoximetil) guanină, analog aciclic al guaninei. Este înrudit structural cu aciclovirul, de care diferă prin adiţia unui al 2-lea grup hidroximetil în poziţia C2 a lanţului aciclic al inelului de riboză. Această modificare structurală a crescut activitatea inhibitorie asupra VCM. Valganciclovir este un promedicament, ester al ganciclovirului.

Spectru antiviral - herpesvirusuri, în special VCM.

Mecanisme de acţiune

Ganciclovirul este monofosforilat intracelular prin timidin kinaza virală în infecţiile cu VHS şi de fosfotransferaza virală, codificată de gena UL97 în infecţiile cu VCM. Ganciclovir di- şi trifosfat sunt formaţi prin kinaze intracelulare. Ganciclovir inhibă ADN-polimeraza, mai ales virală, împiedică prin competiţie încorporarea dGTP în ADN şi deci elongaţia lanţului de acid nucleic sau se încorporează în ADN-ul viral ca un fals nucleotid şi crează un ADN mutant. Concentraţia intracelulară a gancicloivirGTP este de 10 ori mai mare decât a aciclovirGTP, iar eliminarea din celulă este mult mai lentă, cu un T1/2 de peste 24 ore. Acest fapt permite o singură administrare pe zi.

Tulpinile rezistente de VCM pot rezulta prin mutaţii în fosfotransferaza sau în ADN polimeraza virală. Este mult mai puţin activ asupra tulpinilor de VHS cu deficit de timidin kinază, rezistente la aciclovir. Factorii favorizanţi ai rezistenţei virale sunt imunodepresia şi tratamente de întreţinere cu doze mici.

Fcin. Absorbția digestivă a ganciclovirului este lentă și biodisponibilitatea redusă (6-9%). Valganciclovirul are o biodisponibilitate după administrarea orală de 60%. El este rapid hidrolizat în peretele tractului gastrointestinal în ganciclovir. Concentrațiile plasmatice sunt mai mici după administrarea orală decât după administrarea i.v., dar suficiente terapeutic. Concentrația în fluidul corpului vitros poate fi mai mare decât în plasmă la administrarea i.v. T1/2 plasmatic este de 2 - 4 ore. Peste 90% se elimină renal nemodificat.

Fter., Fgraf.:

- retinita cu VCM la pacienți imunocompromiși (i.v. 5 mg/kg de 2 ori pe zi, 2 săptămâni, apoi 5 mg o dată pe zi i.v. sau p.o. până la negativarea markerilor virusologici). Se poate injecta in corpul vitros sau se poate administra ca implant, care eliberează prelungit ganciclovir intraocular pentru a opri progresiunea retinitei – preparat Vitrasert. Valganciclovirul oral are eficacitate similară cu ganciclovirul i.v. în tratamentul retinitei cu VCM, atât ca terapie de atac cât și în terapia de întreținere, în doză de 450 mg de 2 ori pe zi;
- prevenirea infecției cu VCM în transplant de organ;
- alte sindroame infecțioase cu VCM (gastroenterită, hepatită) la pacienți cu SIDA sau transplant de organ;
- ineficace în pneumonia cu VCM, dar se pot obține rezultate favorabile prin asociere cu imunoglobuline;
- gelul oftalmic cu ganciclovir în keratita cu VHS;
- ganciclovir oral în hepatita cu virusul hepatitic B.

Ftox.

- mielosupresie manifestată prin neutropenie, trombocitopenie, mai rar anemie la administrarea p.o.;
- neurotoxicitate – cefalee, confuzie, delir, tulburări de comportament și mai rar convulsii sau comă;
- rar insuficiență hepato-renală severă; foarte rar la administrarea orală și intravitroasă;
- foarte rar febră, flebită la administrarea i.v., rash, greață, vărsături, diaree, dureri abdominale.

Interacțiuni medicamentoase

- crește riscul mielotoxicității la asocierea cu AZT, zidovudină (se evită asocierea), ciclosporină, azatioprină (se scad dozele),
- asocierea cu foscarnet crează efecte antivirale sinergice împotriva VCM,
- se monitorizează funcția renală la asocierea cu medicamente nefrotoxice.

3.5. COMPUȘI PIROFOSFAT ANORGANICI

FOSCARNET

Foscarnet (fosfonoformiat trisodic) este un **compus pirofosfat anorganic.**

Fdin:

Spectru antiviral: herpes virusuri (VHS-1, VHS-2, VEB, VCM, inclusiv rezistent la ganciclovir, VHS și VVZ rezistente la aciclovir), HIV.

Mecanism de acțiune

Nu este analog nucleozidic și deci nu necesită fosforilări prealabile.

Inhibă sinteza acidului nucleic **interacționând direct cu ADN polimeraza** herpes virusurilor și **revers transcriptaza** HIV prin blocarea reversibilă, necompetitivă a locului de legare pirofosfat a enzimei. ADN polimeraza catalizează reacția dintre un nucleozid trifosfat și ARN_n cu formarea de ARN_{n+1} și pirofosfat. Foscarnetul previne clivarea pirofosfatului de nucleozidele trifosfatate și împiedică extensia ulterioară a lanțului de ADN viral.

Mutații în gena care codifică ADN polimeraza virală crează rezistența virusurilor herpetice. Nu există rezistență încrucișată între foscarnet și aciclovir sau ganciclovir.

Fcin. Biodisponibilitatea orală este redusă. Se administrează în perfuzie i.v. Distribuția tisulară este bună. Concentrațiile în corpul vitros sunt asemănătoare celor plasmatice, concentrațiile în LCR reprezintă 66% din concentrația plasmatică în stare de echilibru. Este sechestrat în oase, cu eliminare lentă. Se elimină renal 80%, nemodificat, prin filtrare glomerulară, probabil și prin secreție tubulară.

Fter. Foscarnetul i.v. în doză de 180 mg/kg/zi fracționată la 8 ore este util în retinita cu VCM, inclusiv rezistent la ganciclovir sau la pacienți cu SIDA, infecții cutaneomucoase cu VHS și VVZ, rezistente la aciclovir.

Ftox. Foscarnet are toxicitate ridicată, legată de doză, care îi limitează utilizarea:

- nefrotoxicitate, crescută la doze mari, administrare rapidă sau continuă, deshidratare, asociere cu alte medicamente nefrotoxice. Hiperhidratarea cu ser fiziologic i.v. înaintea administrării foscarnetului poate preveni toxicitatea renală;
- tulburări hidroelectrolitice: hipocalcemie/hipercalcemie, hipomagnezemie, hipokalemie, hipofosfatemie;
- tulburări hematologice prin modificări metabolice sau renale: anemie, mai rar leucopenie sau trombocitopenie;
- neurotoxicitate: cefalee, tremor, iritabilitate, convulsii, halucinații;
- la aplicare locală: iritații, ulcerații.

Nefrotoxicitatea se poate accentua la asocierea cu inhibitori ai proteazelor virale.

3.6. OLIGONUCLEOTIDE ANTISENS

Oligonucleotidele antisens sau ribozomi complementari la secvențe specifice din ARNm sunt capabile să blocheze procesul de translație în cazul oricărui virus, inclusiv HIV. Oligonucleotidele antisens sunt polimeri scurți de acizi nucleici sintetici, monocatenari care interacționează complementar cu ARNm țintă. Mecanismul de acțiune implică formarea unui duplex cu ARNm, inhibarea fenomenului de splicing și oprirea translației. Formarea duplexului oligonucleotid antisens - ARNm induce activarea Rnazei H cu degradarea ARNm

FOMIVIRSEN

Fdin:

Fomivirsen este un oligonucleotid 21 fosforotioat folosit ca terapie antisens în infecții virale. Este un inhibitor al translației ARNm viral.

Este complementar secvenței ARNm matriță pentru regiunea transcripțională majoră imediat precoce, cu inhibarea sintezei unor proteine cu proprietăți fiziologice importante și împiedicarea replicării VCM prin mecanisme de secvență specifică și nespecifică. Poate inhiba și adsorbția virusului pe suprafața celulei. Totuși, în parte, activitatea sa antivirală este dată de un mecanism "antisens" autentic.

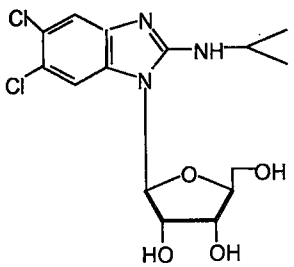
Este activ asupra **tulpinilor VCM rezistente la ganciclovir, foscarnet și cidofovir.**

Se administrează prin injectare intravitroasă în retinita cu VCM la pacienți intoleranți sau fără răspuns la alte terapii, iar în cazul retinitei cu VCM la pacienți infectați cu HIV se poate administra și pe cale sistemică.

Efecte secundare oculare: irită, uveită, vitreită, cataractă, creșterea presiunii intraoculare. Poate crește riscul reacțiilor inflamatorii.

3.7. INHIBITORI AI PROTEINKINAZEI VIRALE

MARIBAVIR



Maribavir

Fig. XVI.3. Structura chimică a unor noi agenţi antiVCM

Fdin:

Derivat de benzimidazol - 5,6.dicloro-2-(izopropil)amino-1-(beta-L-ribofuranozil)benzimi-dazol, maribavirul face parte din grupa antiviralelor inhibitoare ale proteinkinazei virale. Maribavir are acţiune **selectivă asupra VCM**, inclusiv tulpini rezistente la ganciclovir şi pe VEB.

Inhibă sinteza ADN fără fosforilări intracelulare sau acţiuni pe ADN polimeraza. Maribavir inhibă fosforilarea unor proteine şi formarea unor noi complexe de replicare ADN prin **blocarea proteinkinazei virale codată de gena UL97**. Recent s-a găsit că produsul genei UL97 este responsabil de eliberarea nucleocapsidei VCM uman din nucleu. Deci maribavirul intervine într-un stadiu mai tardiv al replicării virale. Are o bună absorbţie digestivă, penetrare slabă în SNC. Este activ în infecţiile cu VCM şi are un profil de siguranţă bun.

4. AGENŢI ANTIVIRUSURI GRIPALE

In cazul virusurilor gripale profilaxia prin vaccinarea anuală cu un vaccin antigripal reprezintă principala modalitate terapeutică. Medicamentele antigripale trebuie considerate numai "adjuvante" ale vaccinării, în cursul epidemiilor de gripă, la pacienţii cu risc pentru forme severe de boală. Prin administrare în primele 48 ore de la debut se obţine o reducere semnificativă a intensităţii şi duratei simptomelor.

4.1. INHIBITORI AI PROTEINEI M2

AMANTADINA şi RIMANTADINA

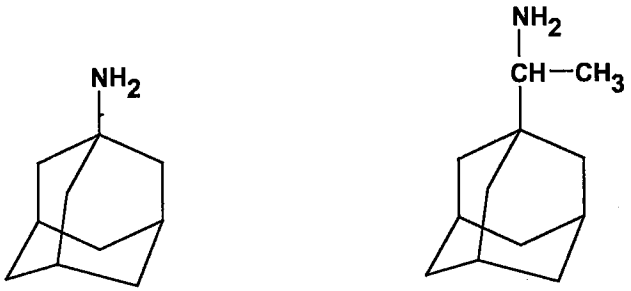
Fdin.:

Amantadina şi derivatul său alfa-metil rimantadina sunt antivirale care inhibă specific replicarea virusului gripal A. Rimantadina este de 4 – 10 ori mai activă.

Mecanism de acţiune

Virusul gripal se leagă de receptorii de pe suprafaţa celulei gazdă şi este internalizat în endozomi; fuziunea şi decapsidarea sunt pH dependente cu eliberarea genomului viral în formă de ribonucleoproteine în citoplasmă. Acestea sunt transportate în nucleu pentru replicare. Amantadina şi rimantadina influenţează acidifierea endozomilor şi fuziunea virusului. Ele inhibă decapsidarea virală acţionând la nivelul **proteinei M2,** integrată în capsidă. Proteina M2 funcţionează ca un canal ionic, ce permite influxul H^+ din citoplasma celulei gazdă în virus. Prin interferarea funcţiei acestei proteine este inhibată disociaţia complexului RNPv – proteină M1 mediată acid şi este împiedicat transferul materialului genetic viral în nucleu. La concentraţii mari acţionează pe o fază tardivă în asamblarea virală, deoarece ca baze slabe neutralizează pH-ul acid nu numai în endozomi ci şi la nivelul aparatului Golgi al celulei afectând migraţia HA prin calea secretorie şi deci transportul său pentru asamblarea unui nou virus. Proteina M2 este prezentă numai la virusurile gripale de tip A şi cele două medicamente sunt active numai pe acest tip de virus.

In plus, au **proprietăţi antiparkinsoniene**.



Amantadina *Rimantidina*

Fig. XVI.4. Structura chimică a unor agenţi antivirusuri gripale - inhibitori ai proteinei M2

Fcin. Se absorb bine digestiv. T1/2 plasmatic este între 12 şi 18 ore. Se distribuie larg în organism, se elimină în secreţia salivară şi nazală, în lapte. Amantadina se găseşte în aceeaşi concentraţie în secreţia nazală şi în plasmă, iar rimantadina cu 50% mai mult în secreţia nazală faţă de plasmă. Amantadina se elimină nemodificată urinar, prin filtrare glomerulară şi probabil prin secreţie tubulară.

Fter., Fgraf.

Sunt indicate în gripa cu virus gripal A profilactic şi curativ, oral, 100 mg de 2 ori pe zi, deobicei timp de 5 zile. Profilaxia sezonieră este o alternativă la vaccinarea antigripală. In insuficienţa renală şi la vârstnici se folosesc doze mai mici. La copii nu au fost stabilite doza şi durata optimă a tratamentului.

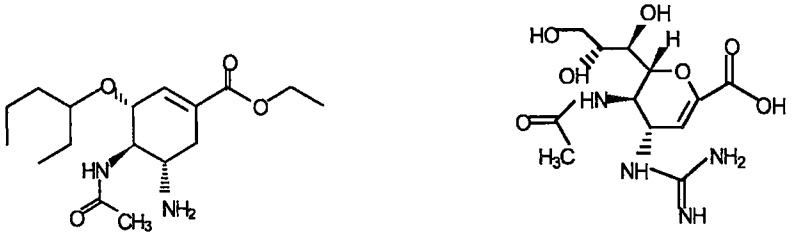
Ftox. minore. Cca 5% acuză tulburări neuropsihice – anxietate, dificultate în concentrare, ameţeli, insomnie, accentuate de antihistaminice şi anticolinergice centrale; uneori anorexie, greţuri, constipaţie. La rimantadină efectele adverse sunt mai reduse.

Se contraindică în sarcină.

4.2. INHIBITORI AI NEURAMINIDAZEI

Fdin.:

Neuraminidaza (NAm) sau sialdaza este o **glicoproteină virală de suprafaţă, indispensabilă replicării virale.** In cazul virusurilor gripale NAm virală clivează reziduurile de acid sialic şi distruge receptorii care recunosc NAm virală, prezenţi pe suprafaţa celulei infectate, pe virioni nou formaţi şi în secreţiile respiratorii. NAm favorizează eliberarea virusurilor nou formate din celulele infectate, previne formarea de agregate de virus la eliberarea din celulă, inactivarea virală la nivelul mucoasei respiratorii şi favorizează difuziunea virusurilor la nivel respirator.



Oseltamivir *Zanamivir*

Fig. XVI.5. Structura chimică a unor agenţi antivirusuri gripale - inhibitori ai neuraminidazei

OSELTAMIVIR

Fdin.:

Oseltamivir carboxilat – (3R, 4R, 5S)-4-acetilamino-5-amino-3(1-etilpropoxil)-1-ciclohexen-1-acid carboxilic, este un analog al unei stări tranzitorii a acidului sialic. Oseltamivir fosfat este un promedicament etil ester fără activitate antivirală.

Este un inhibitor puternic şi selectiv al NAm virusurilor gripale A şi B deoarece este analog al acidului N-acetil neuraminic, receptorul acestor virusuri.

Inhibă virusul gripal A rezistent la amantadină şi rimantadină.

Mecanisme de acţiune şi rezistenţă

Oseltamivir carboxilat intreacţionează cu locul activ al NAm şi prin inhibarea activităţii acesteia determină agregare virală la suprafaţa celulei şi reduce răspândirea virusului în tractul respirator.

Virus gripal rezistent la oseltamivir carboxilat rezultă prin mutaţii ale HA şi/sau NAm.

Fcin. Oseltamivir fosfatul este absorbit rapid, în proporţie de 80%, din tubul digestiv şi este metabolizat de esterazele hepatice în oseltamivir carboxilat. Volum de distribuţie corespunde apei extracelulare. T1/2 plasmatic al oseltamivir carboxilatului este de 6 – 10 ore. Se elimină urinar în majoritate nemodificat.

Fter., Fgraf.: Se utilizează în tratamentul curativ al gripei , la adulţi doze de 75 mg de 2 ori pe zi, la copii de 1 – 12 ani 2 mg/kg de 2 ori pe zi, oral, timp de 5 zile. Tratamentul trebuie început în primele 2 zile de la debutul bolii. Se administrează şi profilactic 75 mg odată pe zi, în timpul epidemiei de gripă, la persoane cu risc.

Ftox.: Efectele adverse sunt rare: vomă, diaree, greaţă, insomnie, cefalee, tuse, ameţeli. Se contraindică în insuficienţa renală.

ZANAMIVIR

Fdin.: Zanamivir (4-guanidino-2,4-dideoxi-2,3-dehidro-N-acetil acid neurinamic) este un analog al acidului sialic care inhibă specific NAm virusurilor gripale A şi B.

Mecanismul de acţiune şi rezistenţa virală sunt asemănătoare celor ale oseltamivirului.

Fcin. Biodisponibilitatea orală este redusă. Se administrează prin inhalare orală ca pulbere uscată cu un dispozitiv inhalator; 15% se depozitează în căile respiratorii inferioare şi 80% în orofaringe. Aproximativ 20% din doza inhalată ajunge în plasmă, fiind eliminat pe cale renală.

Fter. Tratamentul trebuie început în primele 48 ore de la debutul gripei. Se administrează inhalator pe cale bucală 2 pufuri de 5 mg de 2 ori pe zi, timp de 5 zile. Profilactic o dată pe zi la persoane sănătoase. Se contraindică la copii sub 7 ani.

Efecte adverse

Administrarea inhalatorie este în general bine tolerată. S-au raportat wheezing şi bronhospasm la unii bolnavi cu gripă, fără o boală pulmonară cunoscută anterior sau chiar insuficienţă respiratorie acută la cei cu astm bronşic sau BPOC.

5. AGENŢI ANTIVIRUS SINCIŢIAL RESPIRATOR

Infecţiile cu virus sinciţial respirator sunt responsabile de 65% din bronşiolitele sugarului. Acestea îmbracă deseori forme severe, uneori letale.

RIBAVIRINA

Ribavirina, 1-β-D-ribofuranozil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamidă, este un analog al nucleozidului purinic - guanozina.

Spectru antiviral: virusuri ADN şi ARN ca VSR, virusurile gripale A şi B, virusurile paragripale, virusul herpetic, paramixovirusuri, VHC şi HIV-1.

Mecanism de acţiune

Se transformă în organism în derivaţi fosforilaţi activi sub acţiunea adenozin kinazelor celulei parazitate. Ribavirin monofosfatul inhibă inozin-5'-fosfat dehidrogenaza, care converteşte IMP în XMP, o etapă cheie în biosinteza *de novo* a GTP şi dGTP şi deci, în sinteza acidului nucleic în general. Se produce astfel o depleţie a poolului intracelular de GTP, cu stoparea replicării virale. In forma de ribavirin 5'-trifosfat înhibă activitatea transcriptazei virusului gripal, împiedicând trancrierea ARN genomic gripal. **Are multiple locuri de acţiune** şi inhibiţia sintezei GTP determină inhibiţia enzimelor dependente de GTP. Inhibă formarea porţiunii cap a ARNm viral, inhibă ARN polimeraza dependentă de ARN în unele virusuri. Nu se încorporează în lanţurile de ADN sau ARN nou formate. Induce o mutageneză letală a virusurilor ARN numită în literatură **"catastrofă genomică"**. Inhibiţia replicării virale este mult mai mare în cazul virusurilor ARN decât în cazul virusurilor ADN. Eliminarea din celulă are loc numai după defosforilare prin fosfatazele celulare.

La concentraţii crescute faţă de cele care induc inhibiţia virală ribavirina produce un efect citotoxic, mai ales asupra celulelor infectate cu VHS-1, virusul hepatitic A.

Nu dezvoltă rezistenţă deoarece locurile de acţiune sunt multiple.

Fcin. Se absoarbe prin transport activ de către transportorii nucleozidelor în porţiunea proximală a intestinului subţire. Se acumulează în plasmă şi starea de echilibru plasmatic se obţine după 4 săptămâni. Alimentele bogate în lipide cresc concentraţia plasmatică. Volumul aparent de distribuţie este larg datorită captării ribavirinei în celule. T1/2 este de 30 – 40 ore după o singură doză, iar în stady state creşte la 300 – 400 ore. Se acumulează în hematii. Nu realizează concentraţii semnificative în LCR. Se metabolizează hepatic prin deribozilare şi hidroliză. Se elimină renal ca metaboliţi. Precauţii la administrare în insuficienţa renală.

Fter. Ribavirina sub formă de aerosoli se utilizează în bronşiolita şi pneumonia cu VSR la copii spitalizaţi. Soluţia de administrare în aerosoli se diluează cu ser fiziologic şi este stabilă la 15 – 25°C timp de 24 ore. Se administrează 0,8 mg/kg/oră timp de 12 – 18 ore/zi pentru 3 – 7 zile.

Ribavirina oral (capsule, 1000 – 1200 mg/zi), asociată cu interferon alfa-2b este eficientă în hepatita cronică cu virus C. Durata tratamentului este de 24 săptămâni.

Ocazional, s-a utilizat i.v. şi/sau aerosoli în infecţii severe cu virus gripal, infecţii cu adenovirusuri, vaccinia sau virus paragripal la pacienţi imunodeprimaţi, virusul febrei Lassa şi alte arenavirusuri ce produc febre hemoragice.

Ftox. Este un medicament greu de mânuit. Poate înrăutăţi funcţia respiratorie necesitând ventilaţie asistată. Este contraindicată la copii sub ventilaţie asistată deoarece poate precipita în aparatura respectivă , făcând-o nefuncţională. Alte efecte nedorite: tuse, dispnee, pneumonie, pneumotorax, apnee, aritmii, hipotensiune, stop cardiac.

Administrată sistemic determină anemie hemolitică. S-au mai descris rash cutanat, prurit, depresie, iritabilitate etc. In sarcină poate avea efecte teratogene. Gravida, dar şi persoanele sănătoase care lucrează în spital trebuie protejate împotriva inhalării ribavirinei din încăperea în care este nebulizată bolnavului.

Ribavirina inhibă fosforilarea şi activitatea antivirală a a zidovudinei.

PALIVIZUMAB

Fdin.: Palivizumab este un anticorp monoclonal umanizat ce acţionează direct împotriva glicoproteinei F pe suprafaţa virusului sinciţial respirator, împiedicând adsorbţia şi internalizarea virusului şi prevenind diseminarea infecţiei de la o celulă la alta. Este un agent antiviral extrem de specific.

Fter., Fgraf.: Se administrează i.m. Concentraţia peak după o doză se atinge în 5 zile. Distribuţia este asemănătoare altor IgG umane. T1/2 plasmatic este de 18 zile la adult şi 19 – 27 zile la copiii sub 2 ani.

Este folosit în prevenirea infecţiei cu VSR la copii cu mare risc, de exemplu prematuri sau cu displazie bronhopulmonară. Nu este indicat în tratamentul infecţiilor cu VSR deja instalate. Se administrează i.m o dată pe lună în sezonul epidemic.

Ftox.: Efectele adverse sunt rar întâlnite. S-au citat erupţii cutanate, infecţii în sfera ORL, ale tractului respirator superior. Foarte rar au apărut anemie, creşteri ale transaminazelor serice.

6. AGENȚI ANTIVIRUSURI HEPATITICE B ŞI C

Baze fiziopatologice şi farmacologice

Hepatitele virale cronice cu virus B şi C se caracterizează printr-o inflamaţie cronică a ficatului, de severitate variabilă, generată prin replicarea persistentă a VHB sau a VHC. Au o evoluţie nefavorabilă către ciroză şi carcinom hepatocelular, cu o şansă de supravieţuire prelungită redusă. Obiectivul terapeutic principal este supresia susţinută a replicării virale sau chiar eradicarea virală.

In infecţii cu **virusul hepatitic B** (VHB) se folosesc:

- **interferon alfa-2b , peginterferon alfa-2b, interferon alfa-2a, peginterferon alfa-2a,** lamivudină, adefovir dipivoxil, tenofovir, timozină-alfa1.

In infecţii cu **virusul hepatitic C** (VHC) se folosesc :

- **interferon alfa-2b, peginterferon alfa-2b, interferon alfa-2a, peginterferon alfa-2a, ribavirină.**

Pentru **hepatita cronică cu virus B** noile strategii de tratament aflate în diferite faze de evaluare includ:

- analogi nucleozidici: adefovir, adefovir dipivoxil, entecavir, emtricitabină, clevudină, telbivudină, valtorcitabină, racevir,
- terapia genică cu mutante negativ dominante, ARN antisens, ribozime, oligonucleotide antisens,
- modulatori imunologici ca Theradigm – VHB, un vaccin terapeutic (combinaţie de antigen HBc, un peptid T-helper şi două molecule de acid palmitic ce cresc imunogenitatea), **timozină alfa-1** (extract timic).

In prezent sunt în studiu noi direcţii de tratament şi pentru **hepatita cronică cu virus C**: interferon natural extras din leucocite, albuferon (inteferon fuzionat cu albumină), interferoni orali, inductori de interferon, analogi nucleozidici (levovirin, viramidină), inhibitori ai IMPDH (micofenolat mofetil), antivirale cu spectru larg (amantadină, rimantadină), imunomodulatori (histamină dihidroclorhidrat, timozină alfa-1, IL-10), molecule mici care inhibă enzime specifice virale (inhibitori ai NS3 proteazei, NS3 helicazei şi NS5B polimerazei), oligonucleotide antisens, ribozime, anticorpi monoclonali VHC, antifibrotice – IFN-gama 1b, imunoglobuline pentru imunizare pasivă, vaccin. **Ribozimele terapeutice** sunt molecule de ARN catalitic, obţinute sintetic, care acţionează ca "foarfeci moleculare", clivând ARNm. Mecanismul de acţiune implică legarea la ARNm specific prin complementaritate, clivând ARNm într-o manieră foarte specifică, oprind translaţia la proteina virală codificată. **Heptazyme** ţinteşte ARNm al VHC.

INTERFERONI (IFN)

Fdin.: Interferonii sunt citokine active care posedă **acţiuni antivirale, imunomodulatoare şi antiproliferative.** Ei sunt sintetizaţi de celule sub influenţa diferiţilor inductori şi la rândul lor crează o stare antivirală în celulele infectate prin modificările bichimice pe care le induc.

IFN se clasifică în trei familii: **IFN-α, IFN-β, IFN-γ.**

- **IFN-alfa şi IFN-beta:**
  - proteine acidostabile ce acţionează pe aceeaşi receptori pe celula ţintă,
  - fac parte din categoria IFN de tip I,
  - pot fi produşi de aproape toate celulele ca răspuns la infecţii virale şi la alţi stimuli ca IL-1, IL-2, TNF alfa.
- **IFN-gama:**
  - proteină acidoinstabilă ce acţionează pe alţi receptori pe celulele ţintă,
  - IFN de tip II:
    - este produs de limfocite T, celule natural killer, macrofage,
    - reglează clasa I de antigene de mare histocompatibilitate şi alţi markeri de suprafaţă,
    - are mai puţin activitate antivirală, dar este imunoreglator mai puternic.

Multe virusuri ADN sunt relativ insensibile la IFN.

Mecanism de acţiune

IFN acţionează în mare măsură selectiv pe specia care îi produce.

IFN se cuplează cu un **receptor membranal specific** şi **activează calea de traducere a semnalului JAK-STAT** (tirozin kinaze din familia Janus kinazelor ce fosforilează proteinele STAT - signal transducer and activators of transcription). Tirozinkinazele JAK au un rol central în căile de semnalizare iniţiate de citokine ca IFN-alfa. STAT sunt factori latenţi care pot activa expresia unor gene. După activare, STAT **se mută în nucleu, se leagă de genele** care conţin un **element ce răspunde specific la IFN** şi le derepresează.

Efectele antivirale ale IFN sunt realizate prin:

- inhibiţia penetrării virusului şi decapsidării,
- inhibiţia sintezei de ARNm viral,
- inhibiţia translaţiei proteinelor virale şi/sau asamblării şi eliberării virusului.

Inhibiţia sintezei proteinelor este acţiunea principală inhibitoare a IFN în cazul multor virusuri. IFN induc enzime care blochează replicarea virală prin inhibarea translaţiei ARNm în proteine.

Efectele IFN asupra sintezei proteinelor ce intervin în replicarea virală:

- ***inhibiţia transcrierii***:
  - activează proteina Mx (proteină celulară specifică)
  - blochează sinteza ARNm;
- ***inhibiţia translaţiei***:
  - activează metilaza→ blochează metilarea cap ARNm
  - activează oligoadenilat sintetaza şi o proteinkinază, care pot inhiba sinteza proteinei în prezenţa ARNm dublu catenar;
    - → oligoadenilat sintetaza produce adenilat oligomeri care activează o **endoribonuclează** celulară latentă ce degradează ARNm viral,
    - → proteinkinaza fosforilează şi inactivează factorul de iniţiere eukariotic **(eIF-2α)** sau factorul de elongaţie → inhibă iniţierea translaţiei ARNm,
    - → proteinkinaza este un important efector al apoptozei,
  - activează o fosfodiesterază care clivează o porţiune a ARNt prevenind elongaţia peptidică şi funcţia ARNt;
- ***inhibiţia procesării proteinelor***
  - acţionează pe glicoziltransferază →blochează glicozilarea proteinelor;
- ***inhibiţia maturării virusului***
  - acţionează pe glicoziltransferază → blochează maturarea proteinelor,
  - produce leziuni membranale → blochează înmugurirea virală.

IFN pot ameliora infecţia virală şi **prin modificarea răspunsului imun la infecţie:**

- cresc expresia antigenelor majore de histocompatibilitate → creşterea efectelor citolitice ale limfocitelor T.

Fcin.

Deoarece IFN induc efecte biologice de lungă durată activitatea acestora nu poate fi uşor corelată cu farmacocinetica lor. IFN nu sunt detectaţi în plasmă după administrarea orală. După administrarea i.m. sau s.c. IFN-alfa se absoarbe cca 80%, peak-ul plasmatic este realizat la 4 – 8 ore, iar eliminarea se prelungeşte 18 – 36 ore. Nivelul 2-5(A)sintetazei în celulele mononucleate periferice, marker al activităţii biologice a IFN, creşte după 6 ore şi scade la 4 zile după o singură administrare de IFN-alfa. O stare antivirală în sângele periferic are peak-ul la 24 ore şi scade uşor după 6 zile. Absorbţia IFN–gama după administrarea i.m. sau s.c. este variabilă, iar a IFN-beta neglijabilă. După administrarea i.v. clearance-ul IFN din plasmă este complex, multiexponenţial. T1/2 al IFN-alfa este de 40 minute, al IFN-beta de 4 ore şi al IFN-gama de 30 minute. Eliminarea din sânge este legată de distribuţia tisulară, captarea celulară, şi catabolismul în rinichi şi ficat. IFN alfa este metabolizat mai ales renal. Nu se excretă în urină decât cantităţi neglijabile.

Adăugarea unor moleculelor mari de polietilenglicol inert (PEG) la IFN standard, proces numit **pegylare,** determină ameliorarea farmacocineticii (creşte T1/2, scade clearance-ului renal, menţine timp mai îndelungat concentraţii plasmatice eficiente, reduce fluctuaţiile plasmatice şi prelungeşte durata efectului terapeutic la o săptămână). Pegylarea creşte deasemenea antigenitatea proteinei de care se leagă. Scade imunogenicitatea şi toxicitatea, creşte solubilitatea, rezistenţa la proteoliză, administrare este mai comodă, o singură dată pe săptămână.

Fter.

IFN-alfa recombinant, natural sau pegylat este folosit în tratamentul **hepatitelor cronice cu virus C şi cu virus B, infecţii cu papilomavirus (condiloma acuminatum), sarcom Kaposi la pacienţi infectaţi cu virus HIV, alte boli maligne, scleroza multiplă.** In hepatita cronică cu virus C eficacitatea IFN alfa-2a este crescută prin asocierea cu ribavirină. Nu are efect în hepatita acută cu virus B sau în hepatita cu virus D.

Durata tratamentului cu IFN alfa-2a sau alfa-2b în hepatita cronică cu virus C este între 6 – 12 luni. Se administrează s.c. INF alfa-2a sau IFN alfa-2b 3 milioane unităţi de 3 ori pe săptămână asociat cu ribavirină. PegINF alfa-2a se administrează o dată pe săptămână 180 μg s.c., timp de 48 săptămâni, având un răspuns terapeutic mai bun.

In hepatita cronică cu virus B se administrează interferon alfa-2a sau -2b în monoterapie, uneori în asociere cu lamivudina. Doza este de 10 milioane U de 3 ori pe săptămână timp de 4 - 6 luni. Tratamentul este monitorizat clinic şi serologic (AgHBe, anticorpi anti-Hbe, ADN-VHB).

Ftox.

La injectarea IFN apare după câteva ore un sindrom pseudogripal: astenie, febră, frisoane, transpiraţii, cefalee, mialgii, artralgii, greaţă, vomă, diaree. Aceste simptome tind să se reducă în timp, la menţinerea sau prin reducerea dozelor.

Efecte toxice sistemice:

- neurotoxicitate (somnolenţă, confuzii, tulburări de comportament, de memorie, depresie, anxietate, tulburări de somn şi, rar, convulsii),
- mielosupresie (granulocitopenie, trombocitopenie);
- mialgii, rash,
- tiroidită autoimună,
- mai rar insuficienţă cardiacă, insuficienţă renală, fibroză pulmonară, retinopatie, hepatotoxicitate, alopecie,
- uneori s-a constatat formarea de anticorpi antiinterferon alfa-2a, cu reducerea eficacităţii în hepatitele cronice cu virus B sau C.

LAMIVUDINA

Fdin.: Lamivudina, (-)enantiomer al 2',3'-didezoxi-3'thiocitidinei, este un analog nucleozidic primidinic care **inhibă revers transcriptaza HIV şi ADN polimeraza VHB.** Enzimele celulare convertesc lamivudina în trifosfat, care inhibă competitiv ADN polimeraza VHB şi blochează terminarea lanţului de ADN viral. Inhibă 50% replicarea VHB *in vitro* la concentraţii de 4 – 7 ng/ml, cu o minimă citotoxicitate. In celule infectate cu HIV, după fosforilare în trifosfat, lamivudina competiţionează cu deoxicitidina trifosfat pentru legarea de RT şi se încorporează în ADN împiedicând elongaţia lanţului de ADN proviral. T1/2 intracelular al lamivudinei fosfat este de 17 –19 ore în celulele infectate cu VHB şi de 10 – 15 ore în cele infectate HIV. Rezistenţa VHB apare prin mutaţii ale ADN polimerazei. In infecţii HIV selectează rapid tulpini rezistente şi de aceea se utilizează în asocieri medicamentoase.

Fcin. Absorbţia digestivă a lamivudinei este rapidă, în proporţie de 80%. C_{max} se înregistrează la aproximativ o oră de la administrare. Volumul de distribuţie corespunde volumului total al apei din organism. Pătrunde în LCR şi în creier. T1/2 plasmatic este de 9 ore. Se elimină în mare parte nemodificată prin urină.

Fter.

Se indică în hepatita cronică cu virus B la bolnavii care nu răspund la tratament cu interferon, ciroză compensată, profilaxia infectării după transplant.

Lamivudina se utilizează în infecţii HIV la adult şi copil în asociere cu alţi agenţi antiretrovirali ca: zidovudină, inhibitori proteazici, inhibitori ai RT nonnucleozidici.

Fgraf.: Posologia în hepatita cronică cu virus B este de 100 mg/zi p.o. în priză unică, timp de minim doi ani. La majoritatea pacienţilor se produce o normalizare a testelor biochimice, se reduce progresia inflamaţiei şi fibrozei hepatice. Tratamentului se întrerupe când dispar AgHbe şi apar anticorpi Anti-Hbe. Totuşi, la unii pacienţi întreruperea tratamentului determină o reluare a replicării virale, iar de multe ori apar mutante rezistente la lamivudină. S-au citat cazuri de exacerbare a hepatitei cronice cu virus B la întreruperea tratamentului cu lamivudină. Rezistenţa virusului la lamivudină se întâlneşte la 14 – 32% din pacienţi după un an de tratament.

Ftox.: cefalee, insomnie, fatigabilitate, tulburări gastrointestinale, hematotoxicitate, creşterea transaminazelor serice, neutropenie.

Interacţiuni medicamentoase

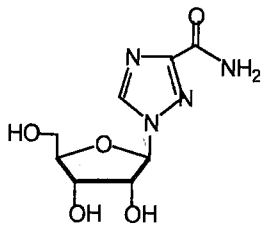
Lamivudina creşte C_{max} a zidovudinei.

Trimetoprimul scade clearance-ul renal al lamivudinei.

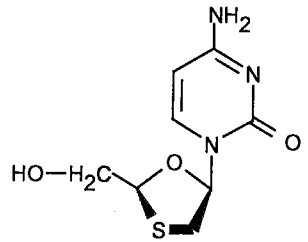
ADEFOVIR DIPIVOXIL

Fdin.: Este un promedicament diester al adefovirului, analog nucleotidic aciclic, **activ pe VHB,** inclusiv pe tulpinile rezistente la lamivudină, cât şi pe **HIV.** Adefovirul inhibă hepadna-, retro- şi herpes virusuri.

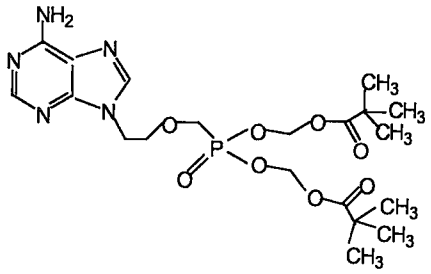
Pătruns în celula infectată este fosforilat de enzimele celulare. Adefovirul difosfat inhibă specific polimerazele virale. T1/2 intracelular este lung (12 – 30 ore).



Ribavirină



Lamivudină



Adefovir dipivoxil

Fig. XVI.6. Structura chimică a unor agenţi antivirusuri hepatitici B şi C

Fcin. Adefovir dipivoxil are o biodisponibilitate orală de 59%. Este convertit rapid după absorbţie în adefovir. După 10 mg concentraţia plasmatică peak apare la 2 ore. T1/2 este de 7,4 ore. Se elimină renal.

Fter.: Este indicat în hepatita cronică cu virus B în doză de 10 mg o dată pe zi. Durata tratamentului încă nu a fost stabilită.

Ftox. Este nefrotoxic. Poate produce acidoză lactică şi hepatomegalie la utilizare îndelungată. Alte efecte adverse: oboseală, cefalee, slăbiciune musculară, dureri abdominale, diaree.

Combinaţia RIBAVIRINA / IFN-alfa

Combinaţia ribavirină/INF-alfa este eficientă în terapia hepatitei cronice cu VHC. Mecanismul de acţiune a ribavirinei în hepatita cronică cu VHC nu este mai bine cunoscut decât acela al IFN-alfa. Monoterapia cu ribavirină are efecte minimale asupra viremiei cu VHC, cu toate că transaminazele serice scad semnificativ la o mare parte din pacienţii cu infecţie cronică. Nu este indicată monoterapia.

Ribavirina pare să acţioneze ca un **agent pleiotropic** cu multe mecanisme intrinseci ce pot caracteriza toate proprietăţile sale antivirale. In prezent sunt propuse 4 mecanisme de acţiune ale ribavirinei în infecţia cronică cu VHC, împărţite în două grupuri:

- **2 mecanisme indirecte:**
  - creşterea imunităţii mediate prin celulele T ale gazdei împotriva infecţiei virale prin schimbarea fenotipului celulelor T din tip 2 în tip 1,
  - inhibiţia inozin monofosfat dehidrogenazei în celula gazdă,
- **2 mecanisme directe:**
  - inhibiţia VHC prin inhibiţia proteinei nestructurale 5B care codifică o ARN polimeraza dependentă de ARN, responsabilă de replicarea virală,
  - ribavirina acţionează ca un ARN mutagen introducând mutaţii în genomul VHC; induce formarea de particule virale cu defect şi reduce infectivitatea.

Ribavirina poate media imunomodularea prin alterarea raportului citokinelor tip1/tip2 în favoarea tipului 1 în timpul răspunsului imun. Inhibă răspunsul imun mediat de citokina de tip 2.

La asocierea ribavirină/IFN-alfa răspunsul imun antiviral puternic reprezintă componenta principală a efectului antiviral în hepatita cronică cu virus C. Creşterea citokinelor de tip 1 prin ribavirină accentuează efectele imunostimulatorii ale IFN-alfa.

Rezultate terapeutice mai bune se pot obţine prin asocierea ribavirină/ peginterferon alfa-2b.

Levovirina, un izomer al ribavirinei produce mai puţin anemie hemolitică. **Viramidina** este un promedicament al ribavirinei care se captează preferenţial în ficat.

ENTECAVIR

Entecavir este un nou analog guanozinic ce inhibă replicarea VHB. După fosforilarea intracelulară inhibă competitiv polimeraza VHB şi afectează elongaţia ADN. T1/2 intracelular este de 15 ore. Protejează bolnavul cu hepatită cronică cu virus B împotriva dezvoltării carcinomului hepatocelular.

GAMA GLOBULINE

Fdin.: Gama globulinele sunt reprezentate de un complex de proteine care conţin anticorpi. Se mai numesc şi **imunoglobuline**. Anticorpii sunt direcţionaţi împotriva antigenelor superficiale ale diferitelor virusuri şi pot împiedica pătrunderea lor în celule. Se obţin din serul sau plasma unor donatori. Preparatele obţinute de la donatorii obişnuiţi conţin un spectru larg de anticorpi.

Fter.: Se folosesc la bolnavi cu deficit de imunoglobuline, se injectează i.m. Se pot folosi la începutul incubaţiei micşorând riscul unor infecţii virale (rubeolă, hepatită cu virus hepatitic A, rabie, poliomielită). Efectul se instalează în 2-3 zile şi durează 2-3 săptămâni.

Există şi preparate care conţin concentrate de imunoglobuline, cu o cantitate mare de anticorpi specifici (de exemplu, pentru infecţii cu virusul varicelo-zosterian). Se folosesc la persoane cu risc sau uneori şi în cadrul tratamentului curent.

7. AGENŢI ANTIRETROVIRUSURI – ANTIHIV

7.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

Cea mai recentă statistică a OMS a identificat în lume 42 milioane de persoane infectate cu HIV motiv pentru care clasa agenţilor antiretrovirusuri s-a dezvoltat foarte mult, cu scopul de a controla infecţia. Prin utilizarea antiviralelor antiHIV în scheme terapeutice complexe infecţia HIV a fost transformată într-o boală cronică ce evoluează în ani sau decade.

Genomul HIV poartă o cantitate limitată de informaţii şi codifică un număr limitat de proteine structurale:

→ genele gag şi pol codifică proteine de matriţă (p17), capsidă (p24), nucleo- capsidă (p7), p6, p2 şi p1,

→ gena rev codifică proteine de înveliş (g120) şi gp41.

El codifică de asemenea proteine nestructurale:

- enzime: RT(p66/51, dimer ce conţine RnazaH), IN (p32) şi PR (p10),
- proteine accesorii: Vif (p23), Vpr (p15) şi Vpu (p15) implicate în creşterea infectivităţii şi numărului de particule virale extracelulare,
- proteine reglatorii codificate de genele tat, nef şi rev: Tat (p15), Nef (p27) şi Rev (p19).

7.2. ANALOGI NUCLEOZIDICI INHIBITORI AI RT

Baze farmacologice

Reverstranscrierea reprezintă trecerea de la ARN genomic, cu un singur lanţ, la ADN proviral dublu catenar, care apoi este integrat în cromozomul celulei gazdă.

Reverstranscriptaza (RT) este esenţială în replicarea retro- şi hepadna-virusurilor. Analogii nucleozidici competiţionează cu substratul enzimei – dezoxinucleotidele trifosfatate naturale. Locul de legare pe substrat al revers transcriptazei (ADN polimeraza dependentă de ARN) care caracterizează retrovirusurile este ţinta acestei grupe de antivirale, folosite în mod curent în tratamentul infecţiilor HIV. Datorită absenţei grupării 3-hidroxil în structura lor chimică, prin încorporare în ADN opresc elongaţia lanţului de ADN. Sunt mai active pe celulele recent infectate şi mai puţin active pe celule din infecţia cronică.

Din această grupă fac parte **zidovudina, didanozina, zalcitabina, stavudina, lamivudina, abacavir, tenofovir**. Alţi inhibitori nou sintetizaţi ai RT, **emtricitabina şi amdoxovir,** sunt activi asupra tulpinilor HIV rezistente la zidovudină şi/sau lamivudină.

Toţi analogii nucleozidici din această grupă sunt **convertiţi prin trei fosforilări consecutive la forma 5'-trifosfat activ** şi apoi acţionează ca **inhibitori ai RT**. Zidovudina este fosforilată de timidin kinază în monofosfat, apoi prin timidilat kinază în difosfat şi în final prin nucleozid difosfat kinază în zidovudin 5'-trifosfat. Concentraţii mari de monofosfat se pot acumula în celulă. Spre deosebire de zidovudin monofosfat, stavudin monofosfatul nu se acumulează în celulă şi trece rapid în stavudin difosfat şi apoi în trifosfat activ.

ZIDOVUDINA

Fdin.: Zidovudina (Azidotimidina, AZT, 3'-azido-2'3'-dezoxitimidină) este un analog timidinic activ asupra virusurilor HIV-1, HIV-2 şi HTCLV (virusul limfotropic al celulelor T umane). Inhibă marcat replicarea HIV în limfocitele T.

Mecanism dr acţiune

- este fosforilată de enzimele celulare → zidovudină 5'-trifosfat (AZT-TP),
- etapa care limitează viteza de activare este conversia în zidovudină monofosfat, iar creşteri ale concentraţiilor plasmatice nu sunt proporţionale cu creşteri intracelulare ale concentraţiilor de AZT-TP şi ale eficienţei clinice,
- AZT-TP blochează activitatea RT retrovirusurilor,
- AZT-TP prin competiţie cu timidină-TP se încorporează în ADN-ul viral → blocarea elongaţiei acestuia,
- T1/2 al AZT-TP intracelular este de cca 3 ore,
- ADN polimeraza celulelor gazdă, dependentă de ADN este puţin sensibilă.

Rezistenţa HIV la zidovudină se datoreşte unor mutaţii ale codonilor RT. Apare gradat şi se întâlneşte la 1/3 din pacienţi după 1 an de tratament. S-a citat şi rezistenţă încrucişată cu alţi analogi nucleozidici.

Fcin. Zidovudina are o biodisponibilitate orală de cca 60%. Se distribuie în toate ţesuturile şi lichidele organismului. Pătrunde în creier şi LCR, este detectată în lapte şi ţesutul fetal. Este rapid metabolizată în ficat prin glucuronoconjugare în proporţie de 75%. Se elimină urinar.

Fter., Fgraf.:

Zidovudina se utilizează în tratamentul infecţiilor cu HIV la adult şi copil în combinaţie cu alţi agenţi antiretrovirali. Se foloseşte în prevenirea transmisiei prenatale la femeia gravidă infectată cu HIV, chimioprofilaxia la persoane sănătoase expuse riscului infectării.

Asocierea în diferite scheme cu alţii inhibitori ai RT reduce progresia bolii:

- asocierea cu lamivudină, cu doi analogi nucleozidici, cu un inhibitor de protează şi un analog nucleozidic sau cu un analog nucleozidic şi un inhibitor non-nucleozidic al RT. Aceste regimuri scad viremia, cresc cantitatea de CD4 şi scad morbiditatea şi mortalitatea.

Se administrează oral la adult 500 – 600 mg/zi fracţionat în 2 – 6 prize; în cazuri grave i.v. în perfuzie. Dozele se reduc la renali, hepatici şi la scăderea numărului de leucocite şi hematii.

Ftox.

Zidovudina are toxicitate relativ mare. Reacţiile adverse sunt cu atât mai frecvente cu cât tratamentul începe într-o fază mai avansată de boală. S-au citat:

- astenie, greaţă, vomă, cefalee, agitaţie, insomnie, febră, erupţii cutanate,
- anemie, neutropenie, în forme avansate de boală, mai rar trombocitopenie,
- în tratament cronic hepatotoxicitate, miopatie, acidoză lactică etc.

Sulfamidele, antiinflamatoarele nesteroidiene cresc toxicitatea.

ABACAVIR

Fdin.: Este un analog nucleozid carbociclic care conţine un substituent 6-ciclopropilamino purină. Metabolitul activ al abacavirului, carbovir trifosfat este un puternic inhibitor al RT HIV-1. Carbovir trifosfat se acumulează în celulă cu T1/2 intracelular de 3 ore.

Fcin. Se absoarbe bine oral. Trece şi în LCR. Se metabolizează prin alcooldehidrogenază şi glucuronoconjugare, metaboliţii se elimină urinar.

Fter. Se utilizează în infecţii HIV, în combinaţie cu alte medicamente antiHIV ca lamivudina, zidovudina.

Ftox. Cele mai frecvente efecte adverse sunt: tulburări gastrointestinale, neurologice, reacţii de hipersensibilitate (2 – 5%) uneori fatale. In cazul apariţiei simptomelor de hipersensibilizare se întrerupe administrarea (febră, rash, greaţă, stare de rău, tulburări respiratorii).

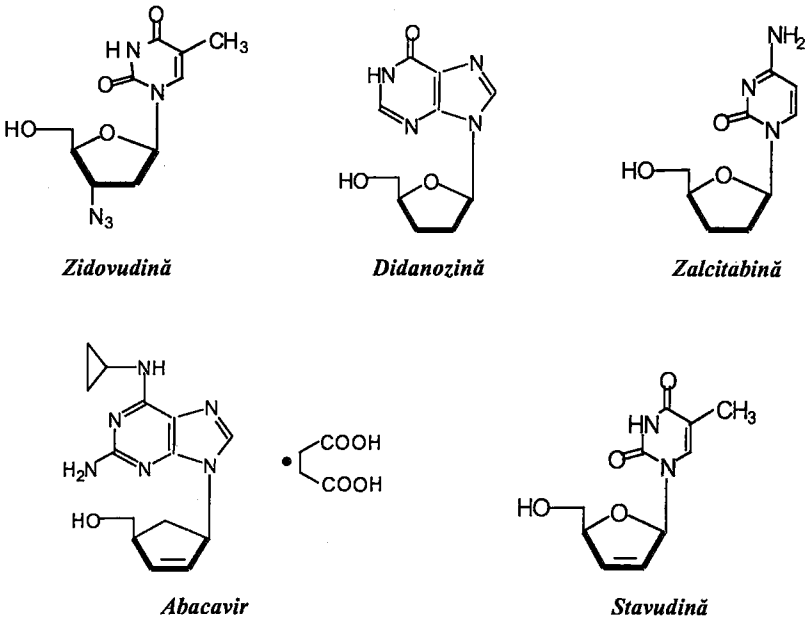


Fig. XVI.7. Structura chimică a unor agenţi antiHIV – analogi nucleozidici

DIDANOZINA

Fdin.: Didanozina (2',3'-dideoxiinozina) este analog sintetic al deoxiadenozinei, activ faţă de HIV (tip 1 şi 2).

Este fosforilată intracelular în dideoxiadenozină 5'-trifosfat (ddATP) ce competiţionează cu dATP-ul celular pentru încorporare în ADN-ul viral. T1/2 intracelular al ddATP este de 12 – 24 ore.

Cu timpul HIV poate deveni rezistent la această acţiune prin modificarea RT.

Fcin. Biodisponibilitatea orală este variabilă, dependentă de doză, în jur de 40%. Alimentele scad absorbţia digestivă. T1/2 plasmatic este de 1 – 2 ore în funcţie de preparat. Se elimină urinar nemodificată în proporţie de 20 – 50%, restul ca metaboliţi.

Fter., Fgraf.: Se utilizează la copii şi adulţi infectaţi cu HIV, mai ales în boala avansată, în combinaţie cu alţi inhibitori ai RT. Se administrează oral 125 – 250 mg la 12 ore, în afara meselor.

Ftox.

- neuropatii periferice (13 – 34%),
- rar, pancreatită acută, dar potenţial fatală, acidoză lactică, hepatomegalie,
- greaţă, vomă, diaree, dureri abdominale, cefalee, insomnii, mialgii, erupţii cutanate, uneori trombocitopenie,
- retinită şi nevrită optică, în special la copii.

Interacţiuni, precauţii: Se evită asocierea cu substanţe care pot produce pancreatită (etambutol) sau neuropatie (etambutol, izoniazida, vincristina, regimuri cu asocieri de didanozină, stavudină şi/sau hidroxiuree). Ganciclovirul oral poate creşte de 2 ori nivelul plasmatic al didanozinei. Se contraindică asocierea cu zalcitabina.

STAVUDINA

Fdin.: Structural este 2',3'-didehidro-2',3'-dideoxitimidină, un **analog nucleozidic al timidinei, eficace faţă de HIV (tip 1 şi 2).**

După difuziunea în celula infectată este fosforilată până la stavudină trifosfat, care inhibă RT.

Fcin.: Biodisponibilitatea orală este de 86%. T1/2 este de 1 – 1,5 ore. Pătrunde în LCR. Circa 40% se elimină urinar neschimbată.

Fter., Fgraf.: Este utilizată în infecţii HIV la bolnavi ce nu răspund sau prezintă rezistenţă la zidovudină. Doza este de 30 – 40 mg la 12 ore oral.

Ftox.: Poate provoca neuropatie periferică (20%), pancreatită (1%), artralgii, febră, erupţii cutanate, creşterea transaminazelor. Nu se asociază cu didanozină, zalcitabină care prezintă neurotoxicitate. Zidovudina antagonizează efectul stavudinei.

ZALCITABINA

Fdin.: Analog nucleozid al citozinei, activ faţă de HIV-1. Inhibă RT după transformare în celulă în zalcitabină trifosfat.

Fcin.: T1/2 intracelular este de 10 ore.

Fter.: Se administrează oral în infecţii HIV 0,75 mg la 8 ore, eventual asociată cu zidovudină.

Ftox.: Provoacă neuropatii periferice (până la 30%), mai rar pancreatită (sub 1%), leziuni ale mucoaselor (ulceraţii orale şi esofagiene), greaţă, dureri abdominale, cefalee, cardiomiopatie, afectare hepatică.

Interacţiuni, precauţii: Alcoolul, diabetul şi hipovitaminoză B_{12} cresc riscul neuropatiei. Se evită asocierea cu medicamente care produc neuropatie.

TENOFOVIR DISOPROXIL

Fdin.: Structural este bis(izopropoxicarbonil oximetil) ester al ®-9-(2-fosfonil metoxipropil)adeninei. Activ asupra HIV-1, HIV-2 şi a altor retrovirusuri, precum şi asupra VHB. Este promedicamentul tenofovirului. După pătrunderea în celula infectată şi fosforilare la difosfat blochează RT HIV şi acţionează ca blocant al alungirii lanţului de ADN, încorporându-se în porţiunea 3' terminală a acestuia.

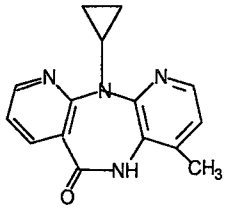
Fter., Fgraf.: Se administrează oral 300 mg o dată pe zi în infecţii HIV, în diverse asocieri.

EMTRICITABINA

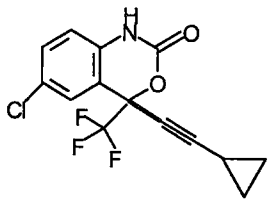
Structural este (-)-β-L-3-Thia-2-3-dideoxi-5-fluorocitidină. Activă asupra HIV şi VHB. Mecanism de acţiune similar cu cel al clasei. Indicată în infecţii cu HIV sau VHB în doză de 200 mg o dată pe zi oral.

7.3. COMPUŞI NON-NUCLEOZIDICI INHIBITORI AI RT

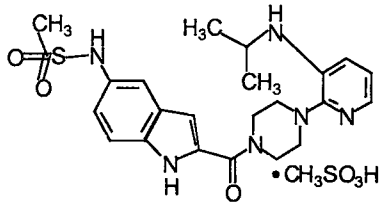
Sunt compuşi policiclici care inhibă RT într-o manieră necompetitivă. Ei nu interferă cu locul activ al enzimei, ci **se leagă alosteric de enzimă în afara locului de legare a substratului generând forme nefuncţionale ale enzimei.** Au acţiune specifică anti HIV-1. Nu au efect pe ADN polimeraza umană. Au efecte reduse asupra elementelor figurate ale sângelui şi nu crează rezistenţă încrucişată cu inhibitorii nucleozidici ai RT.



Nevirapină



Efavirenz



Delavirdină

Fig. XVI.8. Structura chimică a unor agenţi antiHIV – inhibitori ai reverstranscriptazei -analogi non-nucleozidici

DELAVIRDINA

Fdin.: Delavirdina, structural o bis-heteroarilpiperazină, este un **inhibitor non-nucleozid al RT virale**. Inhibă **selectiv HIV-1.**

După intrarea în celula infectată se leagă de un buzunar al subunităţii p66 a RT, producând o **modificare stabilă, nefuncţională a enzimei**. Împiedică astfel replicarea HIV. Mutaţii ale enzimei determină rezistenţă la delavirdină.

Fcin.: Se absoarbe bine digestiv, mai ales la pH gastric mai mic de 2. Absorbţia este scăzută de antiacide, antihistaminice H_2 etc. Se leagă în proporţie mare de proteinele plasmatice. Se metabolizează hepatic prin N-dealchilare.

Ftox.: Se utilizează în tratamentul infecţiilor cu HIV-1 la adult, în asociere cu alţi agenţi antiretrovirusuri.

Rash-ul este cel mai frecvent efect advers. Alte efecte adverse: cefalee, greaţă, diaree, iar uneori alterarea testelor hepatice sau neutropenie, rar dermatite severe.

Interacţiuni: este un inhibitor enzimatic. Antiacidele, didanozina, fenobarbitalul, saquinavirul scad concentraţia plasmatică a delavirdinei.

EFAVIRENZ

Fdin.: Este o dihidrobenzoxazină, inhibitor non-nucleotidic al revers transcriptazei.

Efavirenz difuzează în celula infectată şi **se leagă adiacent locului activ al RT, blocându-i funcţia.** Are acţiune selectivă pe RT HIV-1.

Fcin.: Se absoarbe bine digestiv. Se leagă 99% de proteinele plasmatice. Este bine distribuit tisular, inclusiv în SNC. T1/2 de eliminare plasmatică este 40 – 50 ore. Se metabolizează hepatic prin citocrom P450 şi glucuronoconjugare. Se elimină urinar ca metaboliţi.

Fter.: Se utilizează în infecţii cu HIV-1 în combinaţie cu alţi agenţi antiretrovirali.

Ftox.: Efecte adverse: cefalee, ameţeli, scăderea capacităţii de concentrare şi rash. In sânge pot să crească enzimele hepatice, lipidele.

Interacţiuni: Prin inducţia enzimatică a citocromului P450 scade concentraţia plasmatică a fenobarbitalului, fenitoinei, midazolamului etc. Concentraţiile plasmatice ale amprenavirului, saquinavirului, indinavirului cresc în prezenţa efavirenzului. Nu se administrează în sarcină.

NEVIRAPINA

Fdin.: Este o dipiridodiazepinonă, care în concentraţii mici inhibă replicarea HIV-1, dar nu are efect asupra HIV-2. Se **leagă necompetitiv de RT pe care o inhibă**, cu împiedicarea sintezei ADN-ului viral. Rezistenţa se instalează repede prin mutaţii care modifică RT.

Fcin. Are o bună biodisponibilitate orală, este epurată prin oxidare hepatică şi în parte prin glucuronoconjugare. Este larg răspândită în organism, inclusiv în SNC. T1/2 plasmatic la o singură doză este de 45 ore, dar la administrări repetate scade la 25 – 30 ore datorită autoinducţiei enzimatice. Se metabolizează hepatic şi se elimină renal ca metaboliţi hidroxilaţi sau glucuronoconjugaţi.

Fter.: Nevirapina **se utilizează** în asociere cu analogi nucleozidici inhibitori ai RT în infecţii cu HIV la adult.

Ftox.: Cele mai frecvente **efecte adverse** sunt rash (16% din cazuri, dintre care 7% trebuie să întrerupă tratamentul), febră, slăbiciune, cefalee, somnolenţă, greaţă şi creşterea transaminazelor serice (1%). Sindromul Stevens-Johnson apare în 0,3% din bolnavii trataţi.

Interacţiuni: Produce inducţie enzimatică şi creşte metabolismul inhibitorilor proteazei.

7.4. INHIBITORI AI PROTEAZEI VIRALE

Baze fiziopatologice şi farmacologice

Proteazele virale joacă un rol critic în ciclul de viaţă a unor virusuri ca HIV, VHS, VCM, VHC etc.

Proteinele HIV sunt sintetizate ca precursori sub forma unor lanţuri polipeptidice lungi ce trebuiesc tăiate în fragmente mai mici. Proteaza virală asigură clivajul precursorilor proteici gag şi gag-pol spre proteine structurale mature (p17, p24, p9, p7) şi proteine funcţionale (protează, RT/ARNază H şi integrază). Toţi cei 6 inhibitori ai proteazei au un miez hidroxietilen, **"peptidomimetic"**, analog de substrat al proteazei HIV, care îi fac inactivabili. Inhibitorii proteazei virale au o afinitate de 1000 de ori mai mare faţă de enzima HIV în comparaţie cu

aspartil proteaza umană. Inhibitorii proteazei HIV împiedică clivajul polipeptidelor precursoare virale prin legarea de siturile de clivare ale enzimei şi blochează maturarea virală. Celulele incubate în prezenţa inhibitorilor proteazei HIV produc particule virale imature şi neinfecţioase. Toţi inhibitorii proteazei HIV sunt substrat şi pentru P-glicoproteină, o pompă de eflux multimedicament, care limitează penetrarea în celulă şi difuziunea în ţesuturi. Ea este prezentă în celulele endoteliului capilar al barierei hematoencefalice, în canaliculii biliari, epiteliul intestinului subţire, tubii renali, placentă. Inhibitorii proteazei acţionează atât în celulele infectate productiv, cât şi în cele infectate latent. Au o bună penetrabilitate intracelulară. Sunt inhibitori ai citocromului P450 3A4, cel mai potent fiind ritonavirul.

AMPRENAVIR

Fdin.: Amprenavir este aminosulfonamidă disubstituită nepeptidică care inhibă proteaza HIV, mai ales HIV-1. Mecanismul de acţiune şi mecanismul rezistenţei virusului la agentul antiviral sunt asemănătoare grupei de medicamente.

Fcin.: Se absoarbe rapid după administrarea orală. Alimentele bogate în lipide scad absorbţia. Se metabolizează hepatic şi se elimină biliar.

Ftox.: Efecte adverse mai frecvente: greaţă, vomă, diaree, parestezii periorale, rash.

Medicamentele care induc enzima CYP3A4 (rifampicină, efavirenz) scad nivelul plasmatic al amprenavirului. Amprenavirul inhibă CYP3A4 şi creşte concentraţiile plasmatice ale midazolamului, triazolamului, ergotaminei, cisapridului, antidepresivelor triciclice etc.

Fter.: Se utilizează în infecţii HIV la adult şi copil, mai ales în asociere cu zidovudina şi lamivudina.

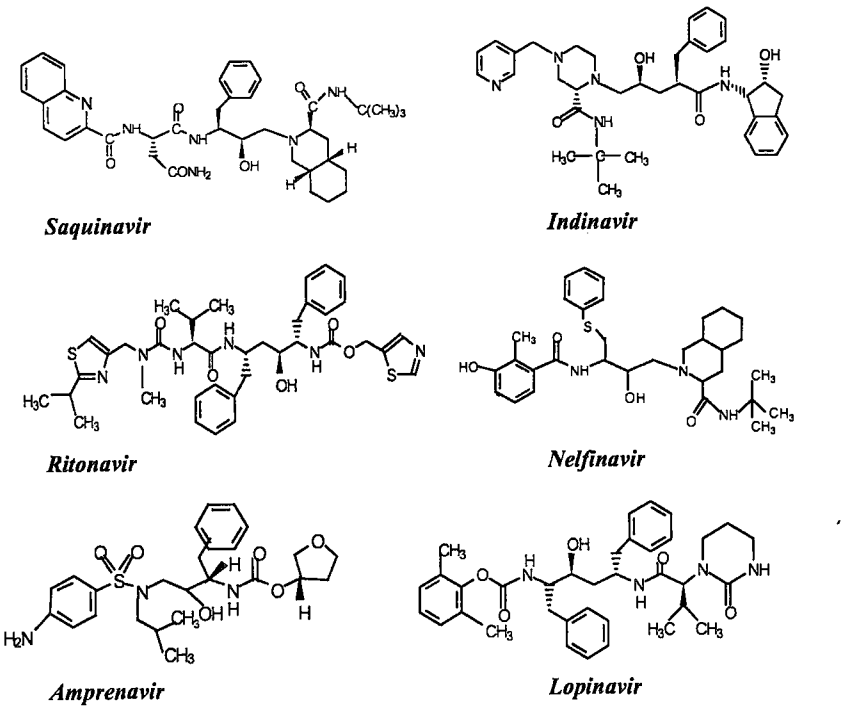


Fig. XVI.9. Structura chimică a unor agenţi antiHIV – inhibitori ai proteazei virale

INDINAVIR

Fdin.: Indinavir este un inhibitor "peptidomimetic" al proteazei HIV, utilizat ca sulfat. Este de 10 ori mai activ împotriva HIV-1 faţă de HIV-2.

Se leagă reversibil de locul activ al proteazei HIV şi împiedică procesarea polipeptidelor şi maturarea virală. Particulele virale rezultate sunt imature şi neinfecţioase.

Rezistenţa virusului la medicament se instalează prin diferite mutaţii care determină modificarea proteazei virale.

Fcin.

Se absoarbe rapid după administrarea orală. Alimentele, mai ales bogate în grăsimi, scad absorbţia. Se leagă 60 % de proteinele plasmatice. Pătrunde în LCR.

Se metabolizează prin oxidare, N-acetilare, glucuronoconjugare şi se elimină mai ales prin fecale. O mică parte se elimină urinar nemodificată şi ca metaboliţi.

Ftox.

- cristalurie prin precipitare în urină, se evită prin ingestie sporită de apă,
- creşterea bilirubinemiei indirecte,
- căderea părului, uscăciunea pielii, ragade la nivelul buzelor,
- tulburări gastrointestinale şi nervos centrale,
- trombocitopenie, creşterea nivelului aminotransferazei serice.

Fter.

Infecţii cu HIV la adult şi copil în combinaţii favorabile cu zidovudina şi lamivudina.

Este inductor enzimatic.

LOPINAVIR

Este un inhibitor proteazic HIV peptidomimetic, asemănător structural cu ritonavir. Activ asupra HIV-1 şi HIV-2. Când se administrează singur concentraţia plasmatică este mică. Ea creşte la asocierea cu ritonavirul, datorită inhibiţiei enzimatice. Se metabolizează hepatic şi se elimină prin fecale. Se utilizează în infecţii HIV la adult şi copil.

NELFINAVIR

Fdin.: Este un inhibitor proteazic fără structură peptidică care acţionează atât pe HIV-1, cât şi pe HIV-2.

Fcin. Se absoarbe mai lent decât alţi inhibitori proteazici HIV. Absorbţia creşte la asocierea cu alimentele. Se leagă 98% de proteine, mai ales de alfa1-acid glicoproteină. Se metabolizează hepatic prin citocrom P450. Se elimină în majoritate prin bilă şi fecale. Unul din metaboliţi este activ *in vitro*

Fter. Se administrează în infecţia cu HIV la adult şi copil. O combinaţie favorabilă o reprezintă asocierea nelfinavir, zidovudină, lamivudină.

Ftox. Ca efecte adverse se citează diaree, flatulenţă, uneori diabet, intoleranţă la glucide, creşterea colesterolemiei etc.

Interacţiuni medicamentoase multiple, fiind un inductor şi un inhibitor al CYP3A.

Rifampicina prin inducţie enzimatică creşte metabolismul nelfinavirului.

RITONAVIR

Fdin.: Inhibitor peptidomimetic al proteazei virale cu mecanism, rezistenţa virusului, farmacocinetică asemănătoare grupei de medicamente.

Este un puternic inhibitor al izoenzimei CYP3A4 şi co-administrarea cu saquinavir, indinavir, amprenavir şi lopinavir creşte concentraţia plasmatică a acestora.

Fter.: Se utilizează în infecţia HIV la adult şi copil şi s-au constata efecte favorabile de supravieţuire în boala avansată. Are acţiuni favorabile în regimurile terapeutice cu doi inhibitori de protează.

Ftox.

- greaţă, diaree, anorexie, dureri abdominale, modificări ale gustului,
- parestezii periorale şi periferice,
- creşteri ale aminotransferazei serice şi hipertrigliceridemie.

Interacţiuni, precauţii: Se evită asocierea cu amiodarona, propafenona, derivaţii de ergot, cisaprid, triazolam, midazolam, rifabutin etc deoarece prin inhibiţia enzimatică le creşte concentraţia plasmatică şi deci toxicitatea. Prezintă numeroase alte interacţiuni medicamentoase. Efavirenz, delavirdina, fluconazol etc. cresc nivelul plasmatic al ritonavirului. Inductorii enzimatici scad concentraţia plasmatică a antiviroticului.

SAQUINAVIR

Fdin. Este un analog peptidic de sinteză care inhibă activitatea HIV în celule infectate acut sau cronic.

Mecanismul de acţiune constă în blocarea proteazei HIV, cu împiedicarea desfacerii polipeptidelor virale precursoare, consecutiv nu se mai pot forma proteinele virale funcţionale. Rezistenţa se instalează relativ repede prin selectarea unor mutanţi cu modificări ale unor aminoacizi din componenţa proteinei specifice.

Fcin. Absorbţia limitată şi inactivarea la primul pasaj hepatic determină o biodisponibilitate redusă după administrarea orală a saquinavirului. Administrarea în capsule moi gelatinoase creşte biodisponibilitatea. Dieta bogată în grăsimi creşte absorbţia medicamentului. Epurarea se face prin metabolizare, cu intervenţia citocromului P450. Se elimină ca metaboliţi pe cale biliară şi fecale.

Fter.

Se administrează la bolnavii cu infecţie HIV evolutivă. Se asociază cu analogi nucleozidici în bi- sau triterapie. Ritonavirul ameliorează farmacocinetica saquinavirului. Doze real eficace sunt de 1200 mg saquinavir mesilat, în capsule moi gelatinoase la 8 ore.

Ftox.

- greaţă, vomă, diaree, disconfort abdominal, de intensitate moderată.

Precauţii, interacţiuni medicamentoase

- nevirapina şi efavirenz scad nivelul plasmatic al saquinavirului prin inducţia enzimatică, pe când ritonavirul îl creşte prin scăderea metabolizării la primul pasaj hepatic;
- nu se asociază cu alcaloizi din ergot, cisaprid (risc de aritmii), triazolam, midazolam (sedare prelungită) → scade clearance-ul acestor medicamente;
- rifampicina, fenobarbitalul şi alţi inductori enzimatici nu se asociază cu saquinavirul → reduc concentraţia plasmatică a antiviralului.

In prezent sunt în testare patru noi tipuri de inhibitori ai proteazei: **tipranavir, fosamprenavir, atazanavir, mozenavir.**

7.5. INHIBITORI AI FUZIUNII VIRUS – CELULĂ ŢINTĂ

Reprezintă o nouă clasă de antivirale introdusă în clinică în 2003.

ENFUVIRTIDA

Fdin. Inhibitoare a fuziunii HIV cu celula gazdă; este o peptidă sintetică cu 36 AA, corespunzătoare restului 127 – 162 al ectodomeniului viral gp41.

Interacţiunea glicoproteinei virale superficiale gp120 cu receptorul CD4 şi apoi cu co-receptori specifici determină modificări conformaţionale ale proiecţiilor anvelopei HIV. In final gp41 capătă configuraţia în triplu ac de păr, care mediază fuziunea.

Efuvirtida, peptidă sintetică, blochează acţiunea glicoproteinei virale gp41 de ancorare în membrana celulei ţintă şi de iniţiere a fuziunii celor două învelişuri lipidice (viral şi membrana celulară).

Fter. Se administrează de 2 ori pe zi în injecţii s.c. şi se recomandă în **infecţii HIV cu tulpini multirezistente.**

Ftox.: Ca **efecte adverse** s-au citat:
- local – durere, eritem, noduli,
- sistemic – vomă, greaţă, diaree, rash, eozinofilie, chisturi.

Nu se cunosc efectele adverse pe termen lung.

8. ALTE ANTIVIRALE CU MECANISME ŞI UTILIZĂRI DIVERSE

IMIQUIMOD

Fter.: Structural este 1-(2-metilpropil-1H-imidazol[4,5-c]quinolin-4-amină, un nou agent imunomodulator eficace în aplicare topică în condilomatoza acuminată.

Fgraf.: Crema cu imiquimod 5% are activitate antivirală prin inducerea locală a IFN alfa, beta şi gama şi a TNFalfa, cu reducerea dimensiunilor condiloamelor genitale. Se aplică crema de 3 ori pe săptămână, 16 săptămâni. Pot să apară eritem, escoriaţii, prurit şi mai rar eroziuni şi ulceraţii.

PLECONARIL

Fdin.: Structural este 3-(3',5'-dimetil1-4[[3-(3-metil-5-izoxazoli)propil]oxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol), un antiviral activ asupra picornavirusurilor şi coronavirusurilor.

Pleconarilul se leagă la un por hidrofobic în capsida virală şi inhibă ataşarea virusului de celulă sau decapsidarea genomului. Inhibă în culturi enterovirusuri şi rhinovirusuri.

Fcin.: Are o bună biodisponibilitate orală, cât şi o bună penetrabilitate în SNC şi la nivelul mucoasei nazale.

Fter.: Se administrează oral în meningite cu enterovirusuri, infecţii cu rinovirusuri.

Studii clinice au arătat rezultate favorabile în meningoencefalită cronică cu enterovirusuri la pacienţi cu agamaglobulinemie şi în sepsis al nou născutului.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Bewley C.A., Louis J.M., Ghirlando R., Clore G.M. – Design of a novel peptide inhibitor of HIV fusion that disrupts the internal trimeric coiled – coil of gp41.J.Biol. Chemistry, 2002, 277 (16), 14238 – 14245
2. Bisceglie A.M., McHutchison J., Rice C.M. – New therapeutic strategies for hepatitis C. Hepatology, 2002, 35(1)
3. Cernescu C, Ruţă Simona – Medicamente antivirale. Editura Univeritară "Carol Davila" Bucureşti, 2003

4. Cross K. J., Burleigh L.M., Steinhauer D., A. – Mechanisms of cell entry by influenza virus. Expert reviews în molecular medicine, 2001, http//www.ermm.cbcu.cam.ac.uk
5. De Clercq E. – Antiviral drugs: current state of the art. Journal of Clinical Virology, 2001, 22, 73 – 89
6. De Clercq E. – Highlights în development of new antiviral agents. Mini Reviews, Medicinal Chemistry, 2002, 2, 163 – 175
7. De Clercq E. – New inhibitors of human cytomegalovirus (HCMV) on the orizont. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2003, 51, 1079 – 1083
8. Ekbert D., Kim P.S. – Mechanism of viral membrane fusion and its inhibition. Ann. Rev. Bichemistry, 2001,70, 777-811
9. Feld J., Lee J., Locarnini S. – New targets and possible new therapeutic approaches în the chemotherapy of chronic hepatitis B. Hepatology, 2003, 38(3)
10. Hayden F.G. – Antimicrobial agents: Antiviral agents (Nonretroviral), în Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Thenth ed., ed J. G. Hardman, L.E. Limbird, The McGraw – Hill Companie Inc., 2001, pag. 1313 – 1349
11. International AIDS Society, USA. – Perspective Viral Binding and Fusion – The Next Targents in Antiretroviral Therapy. Topics in HIV Medicine, 2002, 10 (3), 3 – 8
12. Lau J.Y.N., Tam R., Liang T.J., Zhi Hong – Mechanism of action of ribavirin în combination treatment of chronic HCV infection. Hepatology, 2002, 35 (5)
13. McHutchison J.G., Patel J.G. – Future therapy of hepatitis C. Hepatology, 2002, part. 2, 36 (5)
14. Nechifor M. – Terapia antibacteriană, antifungică şi antivirală în stomatologie. 2002, Ed. Glissanda, ISBN 973-99851-5-7
15. Oxford J.S., Novelli Patricia, et al. – New millennium antivirals agaist pandemic and epidemic influenza: the neuraminidase inhibitors. Antiviral chemistry & Chemotherapy, 2002, 13, 205 – 217
16. Raffanti S. P., Haas D. W. – Antimicrobial agents: antiretroviral agents, în Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Thenth ed., ed J.G. Hardman, L.E. Limbird, The McGraw – Hill Companie inc., 2001, pag. 1349 – 1381
17. Satrin S. – Antiviral agents. In Basic & Clinical Pharmacology, eighth edition, ed. by Bertram G. Katzung, 2001, McGraw-Hill Companies, pag. 833 – 845
18. Turpin J.A. – The next generation of HIV/AIDS drugs: novel and developmental antiHIV drugs and targents. Expert. Rev. Anti-infect. Ther. 2003, 1(1), 97 – 128.
19. Whittaker G.R. – Intracellular trafficking of influenza virus: clinical implications for molecular medicine. Expert reviews in molecular medicine, 2001.

XVII. ANTIBIOTICE ŞI CHIMIOTERAPICE ANTIMICROBIENE

Secţiunea

1. BAZE FARMACOLOGICE

1.1. DEFINIŢIE

Antibioticele sunt substanţe naturale produse de diverse microorganisme, cu efect antimicrobian asupra agenţilor biologici patogeni pentru om şi animale.

Chimioterapicele antimicrobiene sunt substanţe semisintetice sau sintetice, cu efect selectiv inhibitor asupra agenţilor biologici patogeni pentru om şi animale.

1.2. CLASIFICARE

Clasificarea antibioticelor şi chimioterapicelor antimicrobiene, funcţie de structura chimică:

Antibiotice

- ***AB betalactamine***
  - *a. Dibactami*
    - Penami (peniciline):
    - Peniciline naturale;
    - Peniciline antistafilococice;
    - Aminopeniciline;
    - Carboxipeniciline;
    - Ureidopeniciline;
    - Amidinopeniciline.
    - Penemi - Carbapenemi
    - Cefeme (cefalosporine)
    - Carbacefeme.
  - *b. Monobactami*
  - *c. Tribactami*
- ***AB aminoglicozide*** - streptomicina, kanamicina, gentamicina, spectinomicina, neomicina, tobramicina, amikacina, netilmicina
- ***AB macrolide*** - eritromicina, oleandomicina, spiramicina, roxitromicina, diritromicina, claritromicina, fluritromicina, azitromicina; sinergistine.
- ***AB lincomocine (lincosamide)*** - lincomicina, clindamicina
- ***AB glicopeptidice*** - vancomicina, teicoplanina, daptomicina
- ***AB cu spectru larg*** - tetracicline, amfenicoli
- ***Grupul rifampicinei***
- ***AB polipeptidice*** – polimixine şi bacitracina

Chimioterapice antimicrobiene :

a) Chinolone şi fluorochinolone;

b) Sulfamide antibacteriene;

c) *Diaminopirimidine: trimetoprim;*
d) *Derivaţi de nitrofuran;*
e) *Derivaţi de chinolină;*
f) *Derivaţi de imidazol;*
g) *Derivaţi de formaldehidă;*
h) *Alte structuri: acid mandelic, dapsona, mesalazina;*
i) *Alte antimicrobiene: linezolid, spectinomicină, fosfomicină, acid fusidic.*

1.3. SPECTRUL ANTIMICROBIAN

Totalitatea microorganismelor sensibile la un antibiotic sau chimioterapic reprezintă spectrul antimicrobian al acestuia. Din punct de vedere al spectrului antimicrobian, antibioticele şi chimioterapicele antimicrobiene pot fi clasificate în:

- AB şi CT cu *spectru îngust de tip benzilpenicilină*, active pe coci gram-pozitiv, coci gram-negativ, bacilii gram-pozitiv;

În această grupă se încadrează şi penicilinele antistafilococice; penicilinele antipseudomonas; macrolidele de tip eritromicina; lincosamide: vancomicina, clindamicina.

- AB şi CT cu *spectrul îngust de tip streptomicină* (streptomicina, gentamicina, amikacina, polimixinele, etc.), active pe coci gram pozitiv, coci gram negativ, bacili gram negativ;
- AB şi CT cu *spectru larg*, de tip tetraciclină (tetracicline, cloramfenicol); aminopenicilline; cefalosporine. Spectrul antimicrobian cuprinde: coci şi bacili gram pozitiv şi gram negativ, spirochete, micoplasme, rickettsii, chlamidii.

Spectrul antimicrobian iniţial al antibioticelor şi chimioterapicelor s-a îngustat în timp prin dezvoltarea rezistenţei diferitelor bacterii. Astfel, în prezent 80% din tulpinile de stafilococ auriu sunt rezistente la benzilpenicilină, majoritatea tulpinilor de bacili gram negativ şi unele tulpini de bacil tuberculos sunt rezistenţi la streptomicină.

În tabelul nr.XVII.1 sunt prezentaţi agenţii biologici patogeni pentru om, infecţiile produse de aceştia, antimicrobienele de elecţie şi de alternativă utile în situaţiile respective.

TABELUL XVII.1

Agenţi biologici patogeni pentru om, antimicrobiene de elecţie şi de alternativă utile în infecţiile produse de aceştia.
(după Dobrescu D., 1989 şi Stroescu V., 2001, modificat)

Agentul patogen	*Chimioterapice de elecţie*	*Alternativă*
COCI GRAM-POZITIVI		
Streptococcus pyogenes grupe A,C,G (angină, scarlatină, erizipel, flegmon, otită, septicemie,sinuzită, bronhopneumonie, febră puerperală	ampicilină amoxicilină	macrolide cefalosporină (I) clindamicina vancomicina
Streptococcus viridans (endocardită subacută, sinuzită, septicemie)	benzilpenicilină ± gentamicină	ceftriaxonă vancomicină
Streptococcus foecalis (Enterococcus) (endocardită subacută, infecţii biliare şi urinare, peritonită, septicemie)	ampicilină (+ gentamicină în infecţii grave)	vancomicină (+ gentamicină în endocardite) ciprofloxacină sau alte fluorochinolone antibacteriene

TABELUL XVII.1 *(continuare)*

Agentul patogen	*Chimioterapice de elecţie*	*Alternativă*
Streptococcus pneumoniae (pneumonie, meningită, sinuzită, otită, bronşită, septicemie)	sensibil la penicilină benzilpenicilină amoxicilină	cefalosporină (I) trimetoprim-sulfametoxazol macrolide clindamicină cloramfenicol
	rezistent la penicilină ceftriaxonă sau cefotaximă vancomicină (+ rifampicină în infecţii grave)	cloramfenicol clindamicină
Staphylococcus aureus (infecţii cutanate, furuncul, osteomielită, pneumonie, mastită, meningită, enterocolită post-AB, abcese metastatice multiple)	sensibil la meticilină oxacilină	vancomicină cefalosporină (I) clindamicină eritromicină
	rezistent la meticilină vancomicină	teicoplanină ciprofloxacină trimetoprim-sulfametoxazol + rifampicină
COCI GRAM-NEGATIVI		
Neisseria gonorhoeae (uretrită, prostatită, epididimită, vulvo-vaginită, conjunctivită la nou-născuţi, endocardită, salpingită, septicemie)	sensibili la penicilină ampicilină, amoxicilină sau benzilpenicilină + probenecid	ceftriaxonă sau cefiximă doxiciclină ciprofloxacină
	rezistent la penicilină ceftriaxonă sau cefiximă	spectinomicină ciprofloxacină
Neisseria meningitidis (faringită, laringotraheobronşită, meningită, sinuzită, otită, artrită, conjunctivită, septicemie)	benzilpenicilină rifampicină (purtători)	ceftriaxon sau cefotaximă cloramfenicol trimetoprim-sulfametoxazol
BACILI GRAM-POZITIVI		
Bacillus anthracis (cărbune cutanat, digestiv)	benzilpenicilină	eritromicină tetraciclină sau doxiciclină cefalosporină (I) cloramfenicol
Corynebacterium diphteriae (angină diftерică, toxemie, miocardită, polinevrită)	eritromicină	benzilpenicilină clindamicină cefalosporină (I)
Listeria monocytogenes (meningoencefalită granulomatoasă septică la prematuri şi nou-născuţi)	ampicilină sau benzilpenicilină ± gentamicină	trimetoprim-sulfametoxazol eritromicină tetraciclină
Clostridium perfringens gangrenă gazoasă, septicemie)	benzilpenicilină	cefoxitină cefotetan sau ceftizoximă clindamicină, cloramfenicol doxiciclină, imipenem
Clostridium tetani (tetanos)	benzilpenicilină	vancomicină clindamicină doxiciclină

TABELUL XVII.1 *(continuare)*

Agentul patogen	*Chimioterapice de elecţie*	*Alternativă*
Clostridium difficilis	metronidazol vancomicină	
BACILI GRAM-NEGATIVI		
Brucella (bruceloză)	tetraciclină sau doxiciclină + gentamicină streptomicină sau rifampicină	streptomicină + cloramfenicol sau trimetoprim-sulfametoxazol
Enterobacter sp. (infecţii urinare, septicemie)	aminoglicozidă imipenem	penicilină cu spectru lărgit trimetoprim-sulfametoxazol ciprofloxacină
Escherichia coli infecţii urinare infecţii biliare infecţii intestinale septicemii	trimetoprim-sulfametoxazol ciprofloxacină ampicilină + aminoglicozidă cefalosporină (I)	penicilină cu spectru lărgit + + inhibitori de betalactamază aztreonam
Haemophylus influenzae (infecţii mixte ale pneumoniilor virale, bronşită, meningită)	ceftriaxonă sau cefotaximă trimetoprim-sulfametoxazol cloramfenicol amoxicilină-clavulanat	doxiciclină cefuroximă axetil ciprofloxacină aztreonam azitromicină
Bordetella pertutis (tuse convulsivă)	eritromicină	ampicilină trimetroprim-sulfametoxazol
Klebsiella pneumoniae (pneumonie, colangită, infecţii cutanate, infecţii urinare, septicemii)	cefalosporină (I) (± aminoglicozidă în infecţii grave)	aminoglicozidă piperacilină sau mezlocilină (± aminoglicozidă) amoxicilină-clavulanat aztreonam imipenem trimetoprim-sulfametoxazol sau ciprofloxacină (infecţii urinare)
Legionella pneumophilla	eritromicină (± rifampicină)	ciprofloxacină azitromicină sau claritromicină tetraciclină trimetoprim-sulfametoxazol
Proteus mirabilis (colangită, infecţii urinare, infecţii cutanate, septicemii)	ampicilină sau amoxicilină	cefalosporină aminoglicozidă ciprofloxacină
Proteus vulgaris (colangită, infecţii urinare, infecţii cutanate)	aminoglicozidă cefalosporină (III)	amoxicilină-clavulanat aztreonam imipenem
Campylobacter jejuni	ciprofloxacină eritromicină	tetraciclină clindamicină azitromicină sau claritromicină
Pseudomonas aeruginosa (infecţii urinare, septicemii)	peniciline antipseudomonas (+ aminoglicozidă în infecţii grave) cefalosporine ciprofloxacină (infecţii urinare)	aztreonam sau imipenem (+ aminoglicozidă în infecţii grave) ceftazidimă + aminoglicozidă ciprofloxacină + penicilină antipseudomonas sau aminoglicozidă (infecţii grave)

TABELUL XVII.1 *(continuare)*

Agentul patogen	*Chimioterapice de elecţie*	*Alternativă*
Salmonella typhi (febră tifoidă şi paratifoidă) Alte salmonele (toxiinfecţii alimentare)	ciprofloxacină ceftriaxonă trimetoprim-sulfametoxazol	ampicilină cloramfenicol
Serratia (infecţii urinare, septicemii la organisme cu apărare redusă, meningite)	imipenem cefoxitimă, cefotetan sau cefalosporină (III) penicilină cu spectru lărgit + + aminioglicozidă	aztreonam penicilină antipseudomonas + + inhibitori de betalactamază
Shigella (dizenteria bacteriană)	ciprofloxacină	trimetoprim-sulfametoxazol ampicilină
Vibrio cholerae (holera)	tetraciclină sau doxiciclină ciprofloxacină	trimetoprim-sulfametoxazol
Yersinia pestis (pesta)	streptomicină ± tetraciclină	doxiciclină ciprofloxacină cloramfenicol
Bacteroides (infecţii respiratorii, infecţii digestive)	cefoxitimă penicilină antipseudomonas (+ inhibitori de betalactamază) imipenem	
MICROBACTERII		
Mycobacterium tuberculosis (tuberculoza)	izoniazidă rifampicină pirazinamidă etambutol (polichimioterapie) streptomicină	antituberculoase minore
Mycobacterium leprae (lepra)	dapsonă + rifampicină	clofazimină ofloxacină
ACTINOMICETE		
Actinomyces israeli (actinomicoza)	benzilpenicilină ampicilină	tetraciclină sau doxiciclină eritromicină
Nocardia (nocardioză)	trimetoprim-sulfametaxazol tetraciclină	amikacină minocilină ceftriaxonă imipenem
TREPONEME ŞI MICROPLASME		
Borrelia recurentis (febră recurentă)	doxiciclină	eritromicină benzilpenicilină
Treponema pallidum (sifilis)	benzilpenicilină	ceftriaxonă tetraciclină sau doxiciclină cloramfenicol eritromicină
Leptospira (leptospiroze, icter, nefrită interstiţială, meningită)	benzilpenicilină	tetraciclină sau doxiciclină

TABELUL XVII.1 *(continuare)*

Agentul patogen	*Chimioterapice de elecţie*	*Alternativă*
Mycoplasma pneumoniae (pneumonie atipică primară)	eritromicină doxiciclină	azitromicină, claritromicină
RICKETTSII, CHLAMIDII		
Rickettsia (tifos exantematic, febră butonoasă, febra Q, tromboză, gangrenă, encefalită)	doxiciclină cloramfenicol	
Chlamydia psittaci	tetraciclină sau doxiciclină	cloramfenicol
Chlamydia trachomatis (trahom, conjunctivită cu incluziuni, uretrită, cervicită, salpingită negonococică)	teraciclină sau doxiciclină	eritromicină azitromicină sau claritromicină trimetoprim-sulfametoxazol ofloxacină
Pneumocystis carinii	trimetoprim-sulfametaxazol clindamicină	trimetoprim-dapsonă clindamicină-primachină pentamidină
VIRUSURI		
Herpes simplex (cheratită)	aciclovir trifluridină (keratoconjunctivită)	idoxuridină foscarnet
Herpes zoster	aciclovir	vidarabină famciclovir foscarnet
Virus cytomegalic	ganciclovir	foscarnet
Influenza A	amantadina	rimantadina
Virusuri respiratorii sincitial	ribavirina	
Virusul papilomei umane	interferon alfa	
HIV	zidovudină ± didanozină zalcitabină saquinavir	didanozină stavudină
FUNGI		
Blastomyces dermatidis	ketoconazol itraconazol	amfotericină B
Coccidioides imitis	amfotericină B fluconazol	itraconazol
Hystoplasma capsulatum	ketoconazol amfotericina B	itraconazol fluconazol
Paracoccidoides brasiliensis	ketoconazol itraconazol	amfotericină B apoi sulfamidă
Sporotrix schenckii	iod (forma cutanată) amfotericină B	itraconazol
Aspergillus sp.	amfotericină B	itraconazol

TABELUL XVII.1 *(continuare)*

Agentul patogen	*Chimioterapice de elecţie*	*Alternativă*
Candida albicans	ketoconazol fluconazol nistatină (infecţii superficiale) amfotericină B ± flucitozină (infecţii profunde)	itraconazol
Cryptococcus neoformans	amfotericină B ±flucitozină fluconazol	

1.4. MOD DE ACŢIUNE

Antibioticele şi chimioterapicele antimicrobiene pot acţiona asupra microorganismelor patogene, *bactericid* sau *bacteriostatic.*

Acţiunea *bactericidă* constă în intoxicarea ireversibilă a germenilor microbieni la concentraţiile minime inhibitorii (sau ceva mai mari) de către chimioterapice.

Acţiunea bactericidă poate fi:

- bactericidă absolută – afectează germenii atât în stare de repaus cât şi în faza de multiplicare: polimixinele;
- bactericid degenerativă – afectează germenii numai în faza de multiplicare : peniciline, cefalosporine, aminoglicozide.

Acţiunea *bacteriostatică* constă în inhibarea multiplicării germenilor. Germenii pot fi omorâţi in vivo ca urmare a intervenţiei mecanismelor de apărare ale organismului.

Au mecanism de acţiune bacteriostatic: sulfamidele, tetraciclinele, cloramfenicolul, macrolidele, lincosamidele.

Aminoglicozidele şi fluorochinolonele pot avea şi un *efect postantibiotic antimicrobian,* caracterizat prin menţinerea efectului la concentraţii minime subinhibitorii (acest efect este datorat împiedicării sintezei proteinelor bacteriene şi permite administrarea acestor substanţe la intervale de timp mai mari decât cele determinate de concentraţia plasmatică eficace).

Mecanismele de acţiune la nivelul celulei bacteriene sunt următoarele:

a) acţiune asupra peretelui celular (inhibarea sintezei peptoglicanului care intră în constituţia peretelui bacterian): betalactamine, vancomicină;
b) acţiune asupra membranei citoplasmatice (modifică bariera osmotică a membranei bacteriilor gram-negativ, care pierd constituienţi citoplasmatici şi mor) – polimixinele;
c) inhibarea sintezei proteice ribozomale prin legarea de subunităţile:
   - 30S: tetracicline;
   - 50S: cloramfenicol, macrolide, lincosamide;
   - interferenţa dintre subunităţile 30S şi 50S: aminoglicozide;
d) acţiune la nivelul aparatului nuclear prin :
   - inhibarea ARN polimerazei ADN-dependentă şi blocarea sintezei ARN-mesager urmată de scăderea sintezei proteinelor ribozomale: rifampicina;
   - inhibarea ADN girazei bacteriene, enzimă care supraspiralizează ADN, blocând astfel diviziunea celulară: acidul nalidixic şi fluorochinolonele;
   - acţiune competitivă cu metaboliţii omologi: cotrimoxazol;
   - efect toxic asupra ADN: metronidazol.

Antibioticele şi chimioterapicele cu efect bacteriostatic la doze terapeutice sunt utilizate în:
- infecţii uşoare sau medii;
- bolile ciclice cu tendinţă spontană la vindecare, deoarece după oprirea multipilicării bacteriilor organismul declanşează mecanismele proprii de apărare antiinfecţioasă.

Antibioticele bactericide se utilizează în următoarele situaţii:
- infecţii bacteriene cu focare greu sterilizabile (endocardite, osteomielite, tromboflebite, tuberculoză);
- infecţii bacteriene cronice sau cu tendinţă la cronicizare (angiocolite, pielonefrite, metroanexite, etc.);
- pacienţi imunodeprimaţi .

1.5. REZISTENŢA LA ANTIBIOTICE ŞI CHIMIOTERAPICE

*Rezistenţa microbi*ană reprezintă capacitatea microorganismelor patogene de a se menţine în stare activă şi de a se multiplica în prezenţa AB şi CT.

Rezistenţa poate fi:

a) *Naturală* – este determinată genetic şi reprezintă capacitatea microorganismelor de a se multiplica şi dezvolta în prezenţa unui anumit antibiotic sau chimioterapic.

Exemplu: bacilul Koch a fost şi a rămas rezistent la benzilpenicilină.

b) *Dobândită* – poate fi de natură genetică şi negenetică.

Rezistenţa *dobândită genetic*, constă în apariţia şi selectarea de germeni rezistenţi la AB şi CT. Poate să apară prin transfer cromozomial (fenomen mai puţin frecvent) sau prin transfer extracromozomial, prin achiziţie de plasmide (cel mai frecvent mecanism de apariţie a rezistenţei)

Rezistenţa prin *transfer cromozomial* are următoarele caracteristici:
- mutaţiile cromozomiale survin spontan sau sunt induse de agenţi mutageni;
- mutaţiile în genomul bacterian apar prin schimbarea unui singur nucleotid din molecula de ADN, sau prin transpoziţia unor secvenţe mai mari de nucleotide;
- se poate instala brusc, (independent de concentraţia antibioticului sau chimioterapicului) sau lent, prin mutaţii succesive (fenomen dependent de concentraţia antibioticului sau chimioterapicului).

Rezistenţa prin *transfer extracromozomial* are următoarele caracteristici :
- transmiterea se face prin intermediul plasmidelor, care sunt elemente extracromozomiale (molecule circulante de ADN bacterian autonom) prezente în citoplasma bacteriană.

Transmiterea plasmidelor de la o bacterie la alta se face prin:
- conjugare – fenomen frecvent pentru bacili gram-negativi (E. coli, Serratia, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas);
- traducere prin intermediul bacteriofagilor (Staphilococcus aureus şi unii colibacili);
- transformare (materialul plasmidic este preluat direct de alt microorganism, în urma distrugerii unei bacterii)

Rezistenţa mediată plasmidic apare în următoarele grupe de AB şi CT: beta lactamine (peniciline, cefalosporine), macrolide tip eritromicină şi lincosamide, aminoglicozide, antibiotice cu spectru larg, sulfamide antibacteriene şi trimetoprim.

Caracterul rezistenţei poate fi încrucişat între grupe chimice diferite de AB şi CT.

Rezistenţa de *natură negenetică* este dată de starea metabolică inactivă (ex: existenţa bacteriilor sub formă de „persisteri", care pot supravieţui în prezenţa chimioterapicelor bactericide, deşi sunt sensibile la acestea (tuberculoză, lepră, bruceloză, infecţii stafilococice) şi de pierderea structurii ţintă pentru un medicament (ex: trecerea bacteriilor în formă L (protoplaşti) lipsite de perete celular care pot apare în cursul tratamentului cu peniciline sau cefalosporine).

Mecanismele biochimice ale rezistenţei naturale şi dobândite sunt următoarele:

a) *producerea de enzime care inactivează AB şi CT* - cele mai numeroase enzime inactivatoare sunt betalactamazele care desfac inelul betalactam al betalactaminelor, anulându-le astfel acţiunea antibacteriană. Betalactamazele pot fi:
   - exoenzime secretate de coci gram pozitiv (stafilococ), bacili gram pozitiv, coci gram negativ (inactivează penicilinele naturale, aminopenicilinele, carboxipenicilinele, ureidopenicilinele şi cefalosporinele din generaţia I).
   - endoenzime produse de bacili gram negativ şi care se împart în 6 clase :
   - clasa I secretată de piocianic, Enterobacter, Serratia;
   - clasele II, III, IV, V – secretate de majoritatea celorlalţi bacili gram negativ aerobi;
   - clasa VI – secretată de Bacteroides fragilis.
b) *scăderea permeabilităţii bacteriei pentru antibiotic* la nivelul peretelui bacterian sau membranei citoplasmatice;
c) *producerea de enzime modificate* (polimeraze, transpeptidaze, carboxipeptidaze), care limitează sau anulează acţiunea antibacteriană a antibioticului exercitată la nivelul enzimei „ţintă";
d) *alterarea ţintei extracelulare* (prin modificarea proteinelor ribozomale);
e) *creştera sintezei de APAB*, care anulează efectul de inhibare competitivă a sulfamidelor

1.6. FARMACOCINETICĂ

AB şi CT diferă între ele prin proprietăţile farmacocinetice, proprietăţi care le influenţează profilul farmacoterapic şi farmacografic.

Absorbţia şi implicit biodisponibilitatea AB şi CT pe diferite căi influenţează calea de administrare a acestora. Administrarea orală este cea mai avantajoasă şi se pretează a fi folosită în infecţiile uşoare şi medii, dar nu toate substanţele ating concentraţii plasmatice eficiente pe această cale. Astfel, din punct de vedere al gradului de absorbţie după administrare orală, AB şi CT se clasifică în:
- Substanţe care se absorb bine oral şi care pot fi administrate pe această cale: *penicilina V, aminopenicilinele, penicilinele antistafilococice, unele cefalosporine, macrolidele, antibioticele cu spectru larg (tetracicline în special din generaţia a II a, amfenicoli), fluorochinolone, sulfamide antimicrobiene şi asociaţia trimetoprim-sulfamide.*
- Substanţe cu absorbţie orală redusă, inactive pe această cale (concentraţiile sistemice realizate sunt ineficace terapeutic): *penicilinele antipseudomonas şi penicilinele active pe enterobacteriaceae, majoritatea cefalosporinelor din generaţia II şi III, carbapenemi, monobactami, aminoglicozide.*

Transportul AB şi CT în sânge se poate face în formă legată de proteinele plasmatice sau liber dizolvate în plasmă. În cazul substanţelor care se leagă în procent mare de proteinele plasmatice, latenţa acţiunii şi durata acţiunii farmacodinamice este mare.

Exemplu:

Ceftriaxona, cefalosporină din generaţia a III-a, se leagă de proteinele plasmatice în proporţie de 90-95%, având un T1/2 mediu de 7 ore, fapt care permite administrarea de 1-2 ori pe zi comparativ cu cefoxitina, cefalosporină din generaţia a II-a, care se leagă de proteinele plasmatice în proporţie de 73%, are un T1/2 mediu de 0,75 ore şi se administrează de 3 ori pezi (la interval de 8 ore).

Difuziunea în diverse ţesuturi şi lichide biologice este caracteristică pentru fiecare substanţă. Realizarea şi menţinerea unei concentraţii optime la locul infecţiei este un alt parametru important care trebuie cunoscut în cazul utilizării AB şi CT antimicrobiene.

Afinitatea electivă pentru un anumit ţesut imprimă indicaţiile terapeutice ale AB şi CT, astfel: lincomicina se concentrează electiv în ţesutul osos şi datorită acestei particularităţi se utilizează în tatamentul osteomielitei.

Difuziunea şi concentrarea antibioticelor în anumite ţesuturi: bilă, căi urinare, LCR, cavităţi seroase, focare septice închise sau nevascularizate permite utilizarea lor în infecţii cu aceste localizări. Din punct de vedere al concentrării la aceste niveluri şi al utilităţii terapeutice, se disting:

- AB cu difuziune şi concentrare în formă activă în vezica biliară: aminopenicilinele (ampicilina, amoxicilina), rifampicina, antibiotice cu spectru larg (tetraciclina, doxiciclina), cefalosporine din generaţiile II şi III (cefamandol, ceftriaxon, cefoperazon, etc.);
- AB cu concentrare urinară în formă activă: sulfamide antimicrobiene, cotrimoxazol, chinolone şi fluorochinolone, aminopeniciline, etc.;
- AB care difuzează în LCR şi realizează concentraţii active: rifampicină, cloramfenicol, cefalosporinele din generaţia a III-a, fluorochinolone.

În focarele septice închise, AB nu pătrund, de aceea este necesar drenajul chirurgical.

Biotransformarea AB şi CT se poate face la metaboliţi inactivi (pentru majoritatea substanţelor) sau la metabiliţi activi farmacodinamic (rifampicina şi cefalosporinele). Importanţă prezintă faptul că inactivarea unor antibiotice, cum este cloramfenicolul care se biotransformă prin glucuronoconjugare în ficat, nu se poate realiza la nou-născut datorită imaturităţii sistemelor enzimatice. Administrarea lui la femeia însărcinată sau la nou născut poate produce sindrom cenuşiu letal.

Epurarea AB şi CT pe cale renală ridică probleme în caz de insuficienţă renală, deoarece în această situaţie prin scăderea clearence-ului renal, creşte timpul de înjumătăţire şi concentraţia plasmatică poate creşte până la valori toxice. În acest caz, dozele şi intervalul dintre doze se stabilesc în funcţie de valoarea creatininemiei sau în funcţie de clearence-ul creatininei. În general, dozele se reduc în caz de insuficienţă renală, pentru:

- aminoglicozide: streptomicină, gentamicină, amikacină, tobramicină, netilmicină;
- antibiotice glicopeptidice: vancomicina, teicoplanina;
- antibiotice polipeptidice: polimixina B, colistina.

1.7. FARMACOTOXICOLOGIE

Reacţiile adverse produse de AB şi CT se pot clasifica după mecanismul de producere în reacţii adverse toxice, alergice şi bacteriologice.

➢ Reacţiile adverse *toxice* sunt datorate substanţei active ca atare sau produşilor rezultaţi prin biotransformare şi apar mai ales în condiţii de supradozare absolută sau relativă. În această categorie de reacţii adverse se încadrează:

- efecte ototoxice produse de AB aminoglicozidice şi vancomicină:
- leziuni renale date de AB aminoglicozidice, vancomicină, polimixine, cefaloridină;
- efecte neurotoxice (cu convulsii) care apar la administrarea unor doze mari de benzilpenicilină;
- icter produs de sulfamide, rifampicină, eritromicină estolat;
- toxicitate hepatică dată de tetracicline;
- toxicitate sanguină cu anemie aplastică produsă de cloramfenicol şi sulfamide.

➢ Reacţiile *alergice* sunt produse frecvent de peniciline, cefalosporine, clindamicină şi sulfamide antibacteriene şi sunt favorizate de aplicarea locală pe piele şi mucoase şi de terenul individual atopic.

Alergia se poate manifesta prin erupţii cutanate, inflamaţii ale mucoaselor, febră, eozinofilie, şoc anafilactic.

➢ Reacţiile adverse *bacteriologice* apar datorită perturbării echilibrului florei bacteriene normale de către AB şi CT, şi constau în :

- dismicrobism intestinal, care apare după administrarea AB cu spectru larg (tetraciclline, cloramfenicol) şi constă în distrugerea florei saprofite intestinale şi selecţionarea de germeni rezistenţi. Se manifestă prin enterită stafilococică, candidoze;

- colita pseudomembranoasă cauzată de colonizarea intestinului cu Clostridium difficile şi care apare apare după tratamentul cu clindamicină, lincomicină, aminopeniciline, cefalosporine ; în aceste situaţii apare şi hipovitaminoză B şi K.
- bacterioliza masivă care apare în cazul utilizării dozelor mari de AB la începutul unui tratament şi poate duce la şoc, colaps. De exemplu, în tratamentul sifilisului cu doze mari de peniciline apare reacţia Herxheimer, datorită endotoxinelor eliberate prin liza treponemelor.

AB şi CT antibacteriene pot diminua răspunsul imun, datorită eradicării rapide a infecţiei.

1.8. FARMACOTERAPIE

Administrarea AB şi CT antimicrobiene trebuie să ţină cont de următoarele aspecte :

a) ***Alegerea medicamentelor*** se face în funcţie de tipul şi gravitatea infecţiei :
   - în infecţii acute sau cronice este necesară identificarea agentului patogen pe baza antibiogramei;
   - în urgenţe (meningite, septicemii), antibioterapia se instituie înaintea rezultatelor de laborator pe baza indicaţiilor date de semnele clinice, cunoştinţele privind sensibilitatea agenţilor patogeni întâlniţi în mediul unde a apărut infecţia, date privind frecvenţa localizării infecţiilor acute produse de diverşi agenţi patogeni.

b) De regulă pentru tratarea unei infecţii există ***AB sau CT de primă alegere (de elecţie) şi de alternativă*** dacă medicamentul de elecţie nu este suportat de bolnav (exemplu: în cazul existenţei unei alergii la betalactamine se aleg medicamente de alternativă: macrolide sau tetracicline). În tabelul nr. XIII-1 sunt indicate medicamentele de elecţie şi de alternativă utilizate in principalele infecţii produse de microorganisme;

c) Se pot folosi ***AB şi CT bactericide sau bacteriostatice. Bactericidele*** sunt indicate în:
   - infecţii grave cu localizări greu accesibile;
   - la persoane imunodeprimate ca urmare a unor boli (HIV), sau ca urmare a unor tratamente (corticosteroizi, antitumorale, radioterapie);
   - la bolnavi cu organism debilitat (bătrâni, nou-născuti, prematuri);
   - infecţii cu evoluţie subacută.

   Bacteriostaticele se utilizează în:
   - infecţiile uşoare şi medii;
   - la persoane cu sistem imun competent.

d) ***Dozele*** se aleg în funcţie de localizarea infecţiei, agenul microbian şi sensibilitatea lui la AB şi CT, reacţiile adverse ale medicamentului, particularităţiile bolnavului (insuficienţa renală, hepatică, etc.);

e) Se urmăreşte realizarea unei ***concentraţii optime de AB sau CT*** la nivelul focarului infecţios, ţinând cont de sistemul imun al organismului tratat (competent sau deficitar) şi de localizarea infecţiei. Atenţie deosebită se acordă în cazul organismelor imunodeprimate la care este necesară realizarea unei concentraţii mari de AB sau CT şi infecţiilor cu localizare meningeală şi în ţesuturi cu vascularizaţie redusă (ochi, prostată). De exemplu, în meningite bacteriene, cloramfenicolul traversează bariera hematoencefalică, penicilinele antistafilococice, clindamicina şi lincomicina difuzează la nivelul oaselor şi sunt utile în osteomielite stafilococice.

f) ***pH-ul optim la locul infecţiei*** este influenţat de proprietăţile fizicochimice ale unei substanţe. De exemplu penicilinele, acidul nalidixic, nitrofurantoina, sunt eficace la pH uşor acid 5,0 – 6,5; aminoglicozidele, macrolidele şi lincosamidele sunt eficace la pH alcalin 7,5 – 8,5.

g) ***Calea de administrare şi forma farmaceutică*** sunt condiţionate de localizarea şi gravitatea infecţiei, de particularităţile farmacocinetice ale substanţei, de starea fiziologică sau patologică a bolnavului. Calea de administrare orală este cea mai comodă şi este

utilizată în cazul infecţiilor uşoare şi medii. În acest caz sunt preferate AB şi CT cu biodisponibilitate orală bună cum ar fi: aminopeniciline, macrolide, tetracicline din generaţia a doua, fluorochinolone etc. În infecţii severe (septicemii, endocardite, abcese cerebrale) administrarea se face injectabil. De asemenea AB şi CT cu biodisponibilitate orală mică: aminoglicozide, vancomicină, cefalosporine din generaţia II şi III, imipenem, aztreonam se administrează parenteral. În cazul administrării parenterale se ţine cont de incompatibilităţile care pot apărea la asocierea in vitro a două substanţe medicamentoase.

h) ***Durata tratamentului*** este influenţată de situaţia clinică. De exemplu în gonoree necomplicată se poate administra o singură doză de spectinomicină, 2g i.m iar în osteomielite stafilococice durata tratamentului este de 6 săptămâni.

i) Utilizarea ***AB şi CT în sarcină*** se face cu prudenţă, deoarece multe substanţe traversează bariera placentară realizând concentraţii mari în lichidul fetal. Este contraindicată administrarea de:
- Aminoglicozide (streptomicina şi kanamicina), datorită potenţialului nefrotoxic şi ototoxic;
- tetracicline, deoarece se acumulează în oase şi mugurii dentari, producând tulburări de creştere şi colorarea dinţilor; pentru mamă sunt hepatotoxice;
- amfenicoli, deoarece pot produce leucopenie reversibilă, aplazie medulară ireversibilă la făt şi sindrom gri la nou-născut;
- fluorochinolonele, deoarece în studiile efectuate pe animale de laborator s-a dovedit acumularea lor în cartilajele de creştere, ceea ce antrenează artropatii ireversibile;
- sulfamidele antimicrobiene, în primul trimestru de sarcină s-au dovedit a fi teratogene la animale de laborator, iar în ultimul trimestru pot produce hiperbilirubinemie cu icter nuclear şi hemoliză la nou-născuţi cu deficit în glucozo 6 fosfat dehidrogenază.

j) Utilizarea AB şi CT **local** (topic) este utilă în infecţii cutanate şi dermatoze infecţioase, arsuri infectate, infecţii bacteriene ale căilor aeriene superioare (sub formă de aerosoli), instilaţii locale. Pentru a putea fi utilizat topic, un AB sau CT trebuie să îndeplinească anumite condiţii:
- să nu fie iritant pentru ţesuturi;
- să nu prezinte capacitate alergizantă mare;
- rezistenţa să se instaleze rar;
- spectrul antimicrobian să fie cât mai larg;
- să nu se absoarbă sistemic după aplicarea locală pe piele sau pe mucoase.

1.9. ASOCIEREA AB ŞI CT

De regulă asocierea AB şi CT antimicrobiene se face doar în infecţii grave, având ca scop lărgirea spectrului antimicrobian, potenţarea efectelor antibacteriene, întârzierea instalării rezistenţei

➢ Situaţii în care este necesară asocierea AB şi CT:

a) Infecţiile acute, severe, cu germeni neidentificaţi (numai până la izolarea, identificarea şi stabilirea sensibilităţii germenului) impun asocieri care să acopere un spectru antibacterian cât mai larg.

b) În infecţiile severe multimicrobiene (2-3 germeni, eventual germeni aerobi şi anaerobi) spectrul asocierii trebuie să fie cât mai larg. Exemplu: în peritonita prin perforaţie intestinală, agenţii cauzali sunt bacili gram negativ aerobi (enterobacteriaceae) şi germeni anaerobi (Bacteroides fragillis). În acest caz se asociază un chimioterapic activ pe anaerobi cum ar fi clindamicina, metronidazol, carbenicilină sau ticarcilină şi o aminoglicozidă activă pe enterobacteriaceae.

c) Pentru potenţarea efectului antimicrobian în scopul sterilizării focarelor greu accesibile şi împiedicarea selectării de mutanţi rezistenţi. De exemplu, asocierea penicilnă G + streptomicină în endocardita cu Str. viridans; izoniazidă + rifampicină + etambutol în TBC.

d) Pentru obţinerea vindecării şi sterilizării în boli transmisibile grave sau cronicizate. În pestă, tularemie, bruceloză se asociază tetraciclină + streptomicină + cotimoxazol.

e) Pentru prevenirea micozelor postantibiotice în tratamentul cu AB cu spectru larg se asociază tetraciclină cu nistatin.

Dezavantajul asocierilor constă în apariţia de microbi multirezistenţi, creşterea frecvenţei de apariţie a reacţiilor adverse alergice şi toxice, creşterea incidenţei suprainfecţiilor şi a costului tratamentului.

➢ Regulile asocierii AB şi CT antimicrobiene, sunt următoarele:
- AB şi CT cu acţiune degenerativ bactericidă: penicilinele, cefalosporinele, streptomicina, se pot asocia între ele, rezultând un sinergism de adiţe sau de potenţare.
- AB şi CT bactericide absolute, polimixinele, pot fi asociate între ele, dar nu se asociază deoarece creşte riscul reacţiilor adverse;
- AB şi CT cu acelaşi tip de reacţii adverse (ototoxice, nefrotoxice, toxice hematologice, etc.) nu se asociază între ele deoarece creşte riscul reacţiilor adverse);
- asocierea AB şi CT degenerativ bactericide cu cele bactericide absolute este utilă, deoarece apare un sinergism de potenţare;
- asocierea AB şi CT cu acţiune degenerativ bactericidă cu AB şi CT bacteriostatice nu se face deoarece apare antagonism.

2. PENICILINE

2.1. BAZE FARMACOLOGICE

2.1.1. Structură chimică

Penicilinele (penamii) sunt antibiotice naturale sau de semisinteză care au ca nucleu comun acidul 6-aminopenicilinamic. Acesta este format dintr-un inel tiazolidinic şi un inel beta-lactamic, de aici provenind denumirea de antibiotice beta-lactamice.

2.1.2. Clasificare

Penicilinele se pot clasifica, după origine, în :

➢ ***Peniciline naturale***, care după calea de administrare pot fi:

a) Injectabile:
- cristalizate: benzilpenicilina;
- săruri cu acţiune retard (peniciline depozit): procainbenzilpenicilina, benzatinbenzilpenicilina;

b) *Orale*: fenoximetilpenicilina, feneticilina

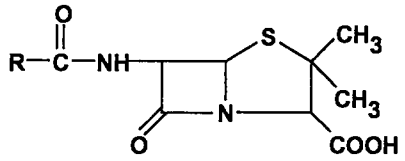
➢ ***Peniciline de semisinteză***, care după spectrul antimicrobian se pot subclasifica în:

a) Peniciline antistafilococice: oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, nafcilina;

b) Peniciline cu spectru larg (aminopeniciline) :
- substanţe active ca atare: ampicilina, amoxicilina, epicilina, ciclacilina;
- prodroguri: pivampicilina, bacampicilina, talampicilina;

c) Peniciline active faţă de Pseudomonas:
- carboxipeniciline: carbenicilina, ticarcilina;
- ureidopeniciline: piperacilina, azlocilina;

d) Peniciline active faţă de enterobacteriacee:
- amidinopeniciline: mecilinam, pivmecilinam, temocilina.



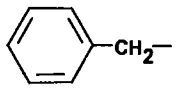
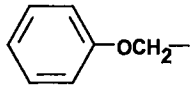
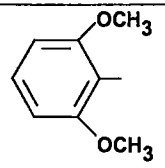
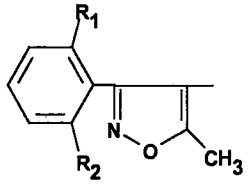
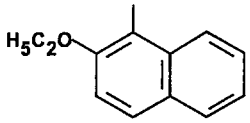
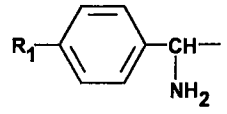
Denumirea	R
I. Peniciline naturale – sensibile la beta-lactamază	
Penicilina G	
Penicilina V	
II. Peniciline de semisinteză	
Peniciline antistafilococice	
Meticilina	
Izoxazolilpeniciline: *Oxacilina* ($R_1 = R_2 = H$) *Cloxacilina* ($R_1 = Cl$; $R_2 = H$) *Dicloxacilina* ($R_1 = R_2 = Cl$)	
Nafcilina	
Peniciline cu spectru lărgit	
Aminopeniciline: *Ampicilina* ($R_1 = H$) *Amoxicilina* ($R_1 = OH$)	

Fig. XVII.1. Structurile chimice ale unor peniciline naturale şi de semisinteză

2.1.3. Spectrul antimicrobian

Spectrul antimicrobian diferă în cadrul diverselor grupe de peniciline astfel:

a) Peniciline naturale (benzilpenicilina, fenoximetilpenicilina) au spectru relativ îngust care cuprinde:
- coci grampozitiv, mai puţin stafilococul penicilinazosecretor;
- coci gramnegativ;
- bacili grampozitiv;
- spirochete: treponema şi leptospira;
- actinomicete.

b) Peniciline antistafilococice – au spectrul antimicrobian asemănător penicilinelor naturale cu două excepţii:
- sunt active pe stafilococi penicilinazosecretori;
- activitatea pe ceilalţi germeni este mai slabă comparativ cu benzilpenicilina.

c) Peniciline cu spectrul lărgit, aminopeniciline, (ampicilina, amoxicilina) au spectrul asemănător benzilpenicilinei, dar cuprind în plus bacili gramnegativ (excepţie Pseudomonas la care majoritatea tulpinilor au devenit rezistente).

d) Peniciline active pe Pseudomonas cuprind în spectrul antimicrobian:
- bacterii grampozitiv (coci şi bacili);
- bacili gramnegativ, inclusiv majoritatea tulpinilor de Pseudomonas aeruginosa.

e) Peniciline active faţă de enterobacteriacee au spectrul antimicrobian îngust care cuprinde numai acest tip de bacterii.

2.1.4. Mecanismul acţiunii antibacteriene

Mecanismul acţiunii antibacteriene este **bactericid de tip degenerativ**, penicilinele fiind active numai în faza de proliferare a germenilor.

La nivel molecular, **mecanismele** de acţiune posibile sunt:
- legare de proteinele membranare PBP („penicilin binding proteins"), care servesc drept receptori specifici pentru beta-lactamine. Aceste proteine variază în cadrul diferitelor grupe de bacterii, dar conţin în structura lor transpeptidaze care intervin în formarea peretelui bacterian şi implicit a septului în cursul diviziunii.
- legarea covalentă a penicilinelor de transpeptidazele care asigură soliditatea peretelui bacterian;
- activarea unor enzime autolitice: autolizine, mureinhidrolaze.

2.1.5. Rezistenţa bacteriană

Rezistenţa bacteriană la peniciline poate fi:

a) ***naturală*** – imprimată de caracteristicile genetice ale microorganismelor

Exemplu: bacili gram-negativi posedă o membrană fosfolipidică situată la suprafaţa exterioară a peretelui celular prin care penicilinele naturale nu pot pătrunde pentru a se lega de receptorii specifici PBP. Penicilinele cu spectrul larg (ampicilina, amoxicilina), penicilinele antipseudomonas (carbenicilina) au molecula hidrofilă şi pot fi active pe aceste microorganisme.

b) ***dobândită***, care apare prin mai multe mecanisme:
- prin secreţie de beta-lactamaze (penicilinaze), enzime care desfac legătura amidică din inelul beta-lactamic, inactivând astfel antibioticul;

  Exemple: Stafilococul auriu secretă extracelular o penicilinază care inactivează benzilpenicilina (enzima litică este inductibilă, mediată plasmidic); beta-lactama-

zele din calsa 3, enzime constitutive, mediate plasmidic de diferite clase de bacterii gram-negative: Enterobacteriaceae, H. influenzae, Pseudomonas aerugionosa şi Neisseria gonorrhoeae şi cele din clasa a 4-a secretate de Klebsiella duc la instalarea rezistenţei acestor germeni;

- prin modificarea receptorilor membranari specifici:

Exemplu: pneumococii rezistenţi la peniciline prezintă proteine receptoare modificate care nu mai pot lega antibioticul.

2.1.6. Farmacotoxicologie

Reacţiile adverse provocate de peniciline sunt:

a) Reacţii alergice

Penicilinele au *potenţial alergizant* foarte mare, frecvenţa reacţiilor alergice fiind de 1-10% din bolnavii trataţi cu peniciline.

Manifestările alergice cele mai fracvente sunt urticarie şi eritem cutanat (aproximativ 60% din totalul reacţiilor alergice). La bolnavi cu mononucleoză infecţioasă şi mai ales în cazul administrării ampicilinei apar rash cutanat, eritem scarlatiform, morbiliform, maculopapulos. Reacţii alergice mai rare, sunt: erupţii purpurice, buloase, sindrom Stevens- Johnson, boala serului, nefrită interstiţială; cea mai gravă reacţie alergică este şocul anafilactic şi are frecvenţa de 0,02%-10% din cazuri (evoluţia este letală).

Riscul de apariţie a reacţiilor alergice este crescut în următoarele condiţii:

- administrarea antibioticului la persoane cu antecedente alergice;
- benzilpenicilina are capacitatea antigenică foarte mare, imprimată de substanţa ca atare, sau datorată impurităţilor conţinute;
- procainbenzilpencilina eliberează procaina cu potenţial alergizant crescut;
- ampicilina este puternic sensibilizantă producând frecvent erupţii cutanate;
- aplicarea locală pe tegumente sau mucoase creşte riscul alergiilor;
- administrarea parenterală (mai ales intravenoasă) prezintă cel mai mare risc de declanşare a reacţiilor adverse;
- terenul alergic şi astmul bronşic sunt factori favorizanţi.

Capacitatea antigenică a penicilinelor este datorată atât moleculelor de antibiotic, dar mai ales a unor metaboliţi care funcţionează ca haptene (antigene incomplete) şi se leagă covalent de proteine, formând antigene complete.

Aceşti metaboliţi sunt:

- Peniciloilamida (prin desfacerea inelului beta-lactamic se formează radicalul penicil-oil), considerat „determinant antigenic major" – este implicată cel mai frecvent în sensibilizare;
- Acid penicilanic, acid peniciloic, consideraţi „determinanţi minori", care determină mai rar sensibilizare.

Ambele tipuri de metaboliţi determină reacţii alergice grave de tipul şocului anafilactic.

b) Reacţii adverse toxice:

- convulsii la doze mari (40-80 milioane UI/i.v./zi);
- hepatită (oxacilină);
- nefrită (meticilină);
- hemoragii (carbenicilina, datorită efectului antiagregant plachetar);
- granulocitopenie (meticilină, nafcilină);

Convulsiile sunt favorizate de leziuni SNC şi de hiponatremie. La administrare i.v. de doze mari de benzilpenicilină potasică, efectul toxic poate fi datorat şi cationului de potasiu (20 000 000 UI conţin 35mEq potasiu) şi mai ales în prezenţa unei insuficienţe renale.

c) Efect iritant local:

- la administrare i.v. poate apare flebita locală;
- la administrare i.m. apar dureri la locul injecţiei.

d) Reacţiia Herxheimer – apare în primele zile de tratament al sifilisului, cu penicilină.

Manifestările sunt: febră, frison, mialgii, artralgii, reactivarea leziunilor sifilitice. Evoluţia poate fi letală. Aceste fenomene apar ca urmare a distrugerii unei cantităţi mari de treponeme şi a eliberării unor cantităţi mari de endotoxine.

Pentru evitarea acestei reacţii se recomandă începerea tratamentului cu cantităţi mici de antibiotic.

e) Favorizarea suprainfecţiilor, după administrarea orală a penicilinelor cu spectru larg, ca urmare a modificării florei intestinale în cazul administrării orale. Se pot dezvolta microorganisme rezistente: stafilococi, Candida, Pseudomonas care pot produce enterită.

2.2. PENICILINE NATURALE CRISTALIZATE INJECTABILE

BENZILPENICILINA

Fcin.:

Benzilpenicilina este inactivată de acidul clorhidric din stomac, biodisponibilitatea orală fiind foarte redusă. După administrare i.m. ca sare sodică sau potasică se absoarbe rapid, realizând concentraţii plasmatice maxime în 15-30 minute.

Concentraţiile sanguine active se menţin 6 ore. T1/2 este 30 minute - 1 oră. Legarea de proteinele plasmatice este medie, 50-60%. Are distribuţie bună în ţesuturi (Vd = 0,35 l/kg), mai puţin în SNC şi ţesuturile nevascularizate (cornee, ţesuturi necrozate). În meningite poate realiza în L.C.R., concentraţii de 5-10% din concentraţia plasmatică (la doze terapeutice mari acestea pot fi eficace). Traversează placenta. Trece puţin în laptele matern.

Eliminarea se face renal, predominant prin secreţie tubulară (80%) şi filtrare glomerulară (20%). Concentraţia urinară este de 50-100 de ori mai mare decât cea plasmatică. Secreţia tubulară activă poate fi interferată de acizii organici: probenecidul îi scade eliminarea, crescându-i nivelul plasmatic.

Eliminarea este redusă la nou-născuţi (în special la prematuri) şi la bătrâni. În insuficienţa renală creşte T1/2, ajungând în anurie la aproximativ 10 ore.

Epurarea hepatică este redusă, metaboliţii fiind inactivi terapeutic. Cantităţi mici se elimină biliar.

Fdin.:

Spectrul antibacterian este relativ îngust şi cuprinde:

- coci grampozitiv: streptococi, pneumococi, stafilococi penicilinazonegativi;
- coci gramnegativ: gonococi, meningococi;
- bacili grampozitiv: bacil difteric, bacil cărbunos, clostridii anaerobe;
- spirochete: treponema;
- actinomicete.

Mecanismul de acţiune este bactericid degenerativ.

Rezistenţa apare în special prin producerea de beta-lactamaze produse de către coci gram pozitiv (Staphilococcus aureus, Staphilococcus epidermidis); o parte din tulpinile de gonococi iniţial sensibili au devenit rezistente.

Ftox.:

Reacţiile adverse produse de benzilpenicilină sunt:

- Convulsii mai ales la administrare intrarahidiană;
- Sensibilizare după administrări repetate, în contact cu tegumentele sau mucoasele;

- Reacţii alergice: şoc anafilactic, boala serului, astm bronşic, edem angioneurotic, dermite de contact (alergia este încrucişată cu penicilinele de semisinteză şi cu cefalosporinele);
- Reacţia Herxheimer, după doze mari de la începutul tratamentului în luesul visceral sau recurent;
- Anemie hemolitică în cazul folosirii de doze mari, cure prelungite;
- Nefrită interstiţială şi necroză tubulară la administrare în perfuzie i.v., în doze mari;
- Locale: dureri la locul injectării i.m., infiltraţii nodulare, abcese, flegmoane (soluţiile nesterile); tromboflebite după perfuzii i.v., prelungite.

Fepid.:

Este contraindicată administrarea penicilinelor în caz de alergie, aplicare locală pe tegumente şi mucoase (creşte riscul alergizant), infecţii cu germeni rezistenţi (mai ales stafilococ penicilinazopozitiv).

Fter.:

Este antibiotic de elecţie în:

- infecţii cu pneumococ: pneumonii, meningite, septicemii;
- infecţii cu streptococ hemolitic: angine, erizipel, scarlatină, infecţii puerperale, otită, mastoidită, septicemii;
- endocardită lentă cu streptococ viridans, endocardită enterococică;
- infecţii cu meningococ: meningită, meningococemie;
- actinomicoză;
- cărbune, gangrenă gazoasă, tetanos, difterie;
- lues;
- profilactic în reumatismul poliarticular acut, plăgi zdrobite (tetanos, gangrenă gazoasă);

Fgraf.:

Se administrează cel mai frecvent i.m. profund, sau i.v. în perfuzie. Soluţia se prepară extempore în ser fiziologic steril. Nu se asociează cu alte medicamente în aceeaşi seringă. În perfuzii se evită soluţiile acide (glucoza 5%) sau alcaline. Stabilitatea în soluţie este de maxim 24 ore la frigider (+4^{0}C).

Adult, în infecţii moderate 1-2 milioane UI/zi; în infecţii grave 2-20 milioane UI/zi, fracţionat la 4-6 ore.

Nou-născut, doua uzuală i.m. sau i.v. este 60 000 UI/kg/zi sau 1 milion UI/kg/zi în 2 prize (la interval de 12 ore) în primele săptămâni de viaţă şi în 2-3 prize în săptămânile 2-4 de viaţă.

Sugar, în infecţii uşoare şi medii doze uzuale i.m. sau i.v. 40 000-100 000 UI/kg/zi; în infecţii severe 200 000-400 000 UI/kg/zi până la 1 milion UI/kg/zi, în 4-6 prize.

Copil mic, în infecţii medii doza uzuală i.m. sau i.v. 40 000-60 000 UI/kg/zi; în infecţii severe 400 000-500 000 UI/kg/zi în 4-6 prize.

Pentru administrare locală intrapleural sau intrapericardic 50 000-200 000 UI, folosind soluţii 2000-5000 UI/ml.

Interacţiuni:

Probenecid creşte efectul antimicrobian al penicilinei G, deoarece diminuă secreţia tubulară activă a antibioticului.

2.3. PENICILINE INJECTABILE CU EFECT RETARD

PROCAINBENZILPENICILINA

Fcin.:

Este o sare cristalină a benzilpenicilinei cu procaina care se foloseşte în suspensie apoasă.

Administrată i.m. se absoarbe lent de la locul injecţiei, pe măsura dizolvării, fiind un preparat cu acţiune retard.

Doza de 300 000 UI administrată i.m. (ca suspensie apoasă) realizează o concentraţie plasmatică maximă de 1,5 UI/ml după 2-5 ore. Concentraţiile active se menţin 24 ore.

Fdin.:

Spectrul antimicrobian este al penicilinei G, dar nivelurile plasmatice sunt reduse şi variabile şi nu pot controla infecţiile severe sau infecţiile cu germeni mai puţin sensibili.

Ftox.:

Reacţiile adverse sunt comune cu benzilpenicilina, la care se adaugă şi riscul alergizant al procainei.

Fter., Fgraf.:

Este utilă în tratamentul infecţiilor uşoare sau moderate cu germeni sensibili la penicilina G şi pentru profilaxie:

- faringite streptococice şi scarlatină i.m. 600 000 UI o dată/zi timp de 10 zile;
- uretrită gonococică necomplicată i.m. 4,8 milioane UI/zi;
- sifilis recent 1 200 000 UI/zi timp de 10 zile.

Prepararea suspensiei se face imediat înaintea administrării (apă distilată sau ser fiziologic). Administrarea se face i.m. profund.

BENZATINBENZILPENICILINA

Fcin.:

Este o sare a benzilpenicilinei cu dibenziletilendiamina, cu caracter retard, utilizată ca suspensie apoasă. Realizează niveluri plasmatice prelungite, dar joase, frecvent variabile, acestea fiind eficace doar pe germeni foarte sensibili.

După o doză de 1,2 milioane UI administrate i.m. ca suspensie apoasă, concentraţia plasmatică maximă este 0,2 UI/ml la 6-12 ore. Nivelul plasmatic activ se menţine 3-4 zile (cu variaţii în funcţie de preparat).

Fdin.:

Spectrul antibacterian este identic cu cel al penicilinei G (activitatea este redusă datorită concentraţiei plasmatice reduse).

Ftox.:

Reacţiile adverse alergice sunt mai rare ca ale benzilpenicilinei (frecvent produce boala serului).

Datorită persistenţei în organism (are caracter retard) manifestările clinice pot fi grave.

Local produce la locul injecţiei i.m. durere, noduli, induraţii (mai ales la copii care au masa musculară redusă şi la administrarea în acelaşi loc).

Fepid.:

Este contraindicată administrarea benzatinbenzilpenicilinei, în următoarele cazuri:

- infecţii cu germeni puţin sensibili;
- infecţii grave care necesită niveluri plasmatice ridicate de benzilpenicilină;
- antecedente alergice;
- copii sub 3 ani sau mai mari dacă au masă musculară redusă.

Fter. şi Fgraf::

Este indicată în tratamentul infecţilor uşoare cu germeni sensibili la benzilpenicilină şi pentru profilaxie. Se administrează în:

- Faringită streptococică şi scarlatină 1 200 000 UI o singură injecţie;
- Pentru profilaxia infecţiei streptococice la bolnavi cu reumatism poliarticular acut 1,2 milioane UI o dată pe săptămână;
- Sifilis, 2 400 000 UI i.m. la intevale de 4-5 zile; 2 doze pentru profilaxie în sifilisul primar seronegativ; 3 doze în sifilisul primar seropozitiv; 5 doze în sifilisul secundar recent şi sifilis tardiv fără afectare nervoasă şi cardiacă.

Prepararea suspensiei se face imediat înaintea administrării. Administrarea se face imediat, i.m. profund cu ac gros.

2.4. PENICILINE ORALE

FENOXIMETILPENICILINA (Penicilina V)

Fcin.:

Se administrează oral ca sare de potasiu sub formă de comprimate sau ca sare a benzatinei sub formă de sirop.

Este relativ stabilă la acţiunea acidului clorhidric din stomac, având o biodisponobilitate orală medie de 50%. Alimentele îi scad absorbţia, datorită legării de proteinele alimentare. Este preferabil ca administrarea să se facă pe stomacul gol. Legarea de proteinele plasmatice se face în proporţie de aproximativ 80%. T1/2 este aproximativ 45 minute.

Eliminarea este predominant renală.

Fdin.:

Spectul antimicrobian este similar penicilinei G, dar concentraţiile plasmatice reduse permit utilizarea ei numai în infecţii uşoare şi medii cu germeni foarte sensibili.

Fter.:

Este indicată în infecţii uşoare: faringite, otite, sinuzite mai ales la copii şi pentru profilaxie.

Fgraf.:

Adulţi, oral (pe stomacul gol) 400 000-1 milion UI/kg/zi la 4-6 ore. Nou-născut, 50 000 UI/kg/zi în 2-3 prize. Sugar şi copil până la 6 ani, 50 000-200 000UI/kg/zi în 4 prize.Copil peste 6 ani, 1-10 milioane UI/zi la 4-6 ore. Profilaxia reumatismului 800 000 UI/zi, în 2 prize.

2.5. PENICILINE ANTISTAFILOCOCICE

2.5.1. Farmacocinetică

Proprietăţile farmacocinetice diferă în cadrul grupei, astfel:

- ***Absorbţia***:
  - izoxalilpenicilinele (oxacilina, cloxacilina, etc.) sunt active după administrare orală, fiind relativ stabile la acţiune acidului clorhidric din stomac. Biodisponibilitatea orală este totuşi redusă datorită absorbţiei parţiale şi variază între 30% la oxacilină şi 50-85% la dicloxacilină. Proteinele alimentare leagă penicilinele antistafilococice (90-96%), de aceea se administrează cu 30 minute înainte de masă sau la 3 ore după mese.
  - nafcilina are absorbţie digestivă incompletă şi neregulată din intestin;
  - meticilina nu este activă oral, deoarece este degradată de acidul clorhidric din stomac;
- ***Legarea de proteinele plasmatice*** este mare: 90-96%; T1/2 este scurt, aproximativ 30-60 minute;
- ***Difuziunea*** în ţesuturi este bună, cu realizarea de concentraţii active terapeutic în lichidul peritoneal, pleural, pericardic, sinovial şi oase. Trec prin placentă şi în laptele matern. Nu realizează concentraţii active în lichidul cefalorahidian;
- ***Epurarea*** se face predominant pe cale renală (realizează în urină concentraţii mari) şi prin metabolizare (oxacilina şi nafcilina).

În insuficienţa renală apare tendinţa de cumulare (la un clearence creatinină mai mic de 15ml/min) datorită scăderii eliminării şi legării de proteinele plasmatice.

2.5.2. Farmacodinamie

Clasificare

- Meticilina (capul de serie, scoasă în prezent din uz datorită nefrotoxicităţii mari);
- Nafcilina;
- Izoxalilpeniciline: oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina

Mecanismul de acţiune este bactericid degenerativ.

Spectrul antimicrobian este asemănător benzilpenicilinei, cu următoarele deosebiri:

a) sunt active pe stafilococi secretori de beta-lactamază, deoarece au în moleculă catene laterale voluminoase rezistente la acţiunea hidrolitică a acestor enzime. Acţiunea asupra stafilococului auriu este sinergică cu cea a aminoglicozidelor;

b) pe ceilalţi germeni (coci gram pozitiv, coci gram negativ, bacili gram pozitiv, treponeme) activitatea antimicrobiană este mai slabă. Staphilococcus aureus şi Staphilococcus epidermidis au dezvoltat rezistenţă la meticilină (aceşti germeni sunt rezistenţi la toate penicilinele, cefalosporinele, streptomicină, tetracicline).

Penicilinele antistafilococice sunt indicate exclusiv în tratamentul infecţiilor cu aceşti germeni.

Rezistenţa bacteriană poate fi datorată:

a) incapacităţii antibioticului de a ajunge la locul de acţiune;

b) deficitului de receptori specifici de la nivelul membranei citoplasmatice bacteriene.

2.5.3. Farmacotoxicologie

Reacţiile adverse produse de penicilinele antistafilococice sunt:

- Tulburări digestive: greaţă, vomă, diaree (mai ales pentru preparatele orale), rar enterocolită pseudomembranoasă;
- Hepatice: creşterea transaminazelor, icter colestatic;
- Sânge: leucopenie;
- Renale: nefrită alergică sau toxică;
- SNC: convulsii la doze foarte mari şi în prezenţa insuficienţei renale;
- Reacţii alergice (riscul de şoc anafilactic este mic).

2.5.5. Reprezentanţi

OXACILINA

Fcin.:

Biodisponibilitatea după administrare orală este aproximativ 33%, datorită absorbţiei intestinale redusă. Legarea de proteinele plasmatice este mai mare de 90%. Are difuziune bună în ţesuturi. T1/2 este scurt.

Epurarea se face prin metabolizare (45% din doza administrată) şi renal (46% din doză).

Fdin.:

Spectrul antimicrobian este comun penicilinelor antistafilococice.

Fter.:

Este indicată exclusiv în tratamentul infecţiilor stafilococice.

Fgraf.:

Se administrează oral şi injectabil.Adulţi, oral 2-3 g/zi (până la 6g/zi) în 4-6 prize.

Nou-născut 20-30 mg/kg/zi.

Sugar şi copil mic 50-80 mg/kg/zi (până la 100-200 mg/kg/zi) în 4 prize. Administrarea ora-lă se face de preferinţă pe stomacul gol în afecţiuni uşoare sau medii;

I.m. sau i.v., la adulţi 2-12 g/zi fracţionat la 4-6 ore, iar la copii 100-300 mg/kg/zi.

Soluţia se prepară imediat înainte de administrare, cu apă distilată sterilă. Nu se asociază cu alte medicamente în aceeaşi seringă.

CLOXACILINA

Fcin.:
Are biodisponibilitate orală mai mare comparativ cu oxacilina (43%). Epurare mai ales renală şi prin metabolizare (se metabolizează aproximativ 20% din doza administrată).
Fgraf.:
Se administrează oral sau i.m., ca sare sodică în infecţii stafilococice. Adult 250-500 mg la 6 ore. Copii (cu greutate mai mică de 20 kg), doza este de 50 mg/kg/zi.

DICLOXACILINA

Fcin.:
Biodisponibilitatea după administrarea orală este de 50-85%. Nivelurile plasmatice eficace se menţin 6 ore. Epurare predominant renală.
Fgraf.:
Administrată oral sau i.m., ca sare sodică în infecţiile stafilococice. Adulţi şi copii mari 250-500 mg la 6 ore.
Copii cu greutate sub 20 kg, 25 mg/kg/zi.

NAFCILINA

Fcin.:
Absorbţia este incompletă şi inegală din intestin. Legarea de proteinele plasmatice este de aproximativ 90%.
Epurarea se face prin metabolizare hepatică majoritar şi aproximativ 30% renal. Nu se acumulează în insuficienţa renală. T1/2 mediu este aproximativ 1 oră.
Fgraf.:
În infecţii de gravitate medie se administrează i.m. 500 mg la 4-6 ore. În infecţii severe se administrează i.v. lent sau în perfuzie 500 mg-1g la 4 ore.
La copii dozele sunt 25 mg/kg i.m. la 12 ore, nou-născuţi 10 mg/kg la 12 ore.

2.6. PENICILINE CU SPECTRU LARG

2.6.1. Farmacodinamie

Clasificarea aminopenicilinelor:
- substanţe active ca atare : ampicilina, amoxicilina
- prodroguri : pivampicilina, bacampicilina, talampicilina, hetacilina

Spectrul antimicrobian cuprinde :
- coci gram pozitiv (cu excepţia stafilococului penicilinazopozitiv) şi coci gram negativ;
- bacili gram negativ.

Cocii gram pozitiv prezintă o sensibilitate mai mică decât la benzilpenicilină.
O mare parte din bacilii gram negativ, iniţial sensibili la ampicilină, au devenit rezistenţi: Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Proteus vulgaris, Pseudomonas.
Parţial rezistenţi sunt unele tulpini de Enterobacteriaceae: E.coli, Proteus mirabilis, Salmonella, Shigella.
Sunt active după administrare orală, nefiind distruse de acidul clorhidric din stomac.

AMPICILINA

Fcin.:
Este rezistentă la acţiunea acidului clorhidric din stomac, iar absorbţia se realizează din intestin. Biodisponibilitatea orală este relativ redusă (aproximativ 60%). Absorbţia este redusă dacă administrarea se face pe stomacul plin (scade cu 30%).

Legarea de proteinele plasmatice este redusă (18%). Are distribuţie bună în ţesuturi, realizând concentraţii mari în lichidele biologice. Trece în L.C.R. în concentraţii mici (difuziunea este mai bună în meningite, când realizează concentraţii mai mari, de aproximativ 40-70% comparativ cu cele plasmatice).
Se elimină predominant renal, în formă activă (82%). Concentraţia în urină este mare, eficace terapeutic (depăşeşte 1mg/ml). O parte se elimină prin bilă şi prin scaun. T1/2 mediu este 1,3 ore şi creşte în insuficienţa renală şi hepatică.
Fdin.:
Spectrul antimicrobian este larg, comun penicilinelor din această grupă.
Ftox.:
Reacţiile adverse sunt:
- reacţii alergice manifestate prin erupţii cutanate (cca.9%). Frecvenţa manifestării acestui tip de reacţii adverse este mai mare la bolnavi cu mononucleoză infecţioasă (60%).
- aparat digestiv: epigastralgii, diaree, disbacterioză intestinală şi candidoză. Rar poate apare colită pseubomembranoasă cu Cl. difficile.

Fter.:
Ampicilina este indicată în:
- meningite bacteriene acute la copii, provocate de H. influenzae, pneumococ sau meningococ;
- sinuzite, otita medie, bronşite cronice acutizate cu H. influenzae, pneumococ, streptococ piogen;
- uretrită gonococică;
- infecţii urinare cu germeni sensibili: colibacili sau Proteus mirabilis;
- infecţii biliare cu colibacili sensibili;
- listerioză;
- medicaţie de alternativă în febra tifoidă şi paratifoidă;
- gastroenterita salmonelozică neinvazivă.

Fgraf.:
Se administrează oral, i.m. şi în perfuzie i.v. Adult, oral 2-4 g /zi în 4 prize la 6 ore. Copii 100-200 mg/kg/zi în 3-4 prize; nou-născut 50-100 mg/kg/zi în 3-4 prize.
Injectabil (i.m. sau i.v., în perfuzie), se administrează în afecţiuni severe, adult 4-12 g/zi în 4 prize, copii 200-400 mg/kg/zi în 4 prize.
Se poate administra şi intrarahidian, în completarea tratamentului general: 5 mg la sugar; 10 mg la copil mic; 15-25 mg la copil mare şi adult (soluţie 5mg/ml).

AMPICILINA + SULBACTAM

Fdin.:
Sulbactam este inhibitor de beta lactamază, care are eficacitate antibacteriană redusă dacă s-ar utiliza singur. Asociat cu ampicilina lărgeşte spectrul antimicrobian al acesteia şi asupra germenilor producători de beta lactamaze, asocierea fiind activă pe :
- coci gram pozitiv, inclusiv stafilococi rezistenţi la peniciline;
- coci gram negativ, inclusiv gonococi rezistenţi la ampicilină
- bacili gram negativ : H. influenzae, B. catarrhalis, E. coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus vulgaris şi mirabilis, Bacteroides fragilis, producători de beta lactamaze.

Sunt *rezistente* toate enterobacteriaceele care produc betalactamaze de tip I: Enterobacter, Serratia, Pseudomonas şi unele tulpini de stafilococi.
Ftox.:
Reacţiile adverse sunt asemănătoare celor produse de ampicilină.
Fter.:
Asocierea este indicată în infecţii cu germeni producători de betalactamaze, rezistenţi la ampicilină, astfel :
- infecţii ale tractului respirator;
- infecţii ginecologice, puerperale, avort septic;

- infecţii gastrointestinale;
- infecţii ale pielii şi ţesuturilor moi;
- infecţii osteoarticulare.

Fgraf.:

Asocierea ampicilină – sulbactam se face în raport de 2/1, existând comprimate de 375 mg şi pulbere pentru soluţie injectabilă 1 g/0,5 g, 0,5 g/0,25 g; 0,25 g/0,125 g.

La adult comprimatele orale se administrează de 4 ori/zi, iar injectabil i.m sau i.v, administrarea se face la 6 ore.

AMOXICILINA

Fcin.:

Are biodisponibilitate orală mai mare (96%) comparativ cu ampicilina. Absorbţia nu este influenţată de prezenţa alimentelor.

Concentraţia plasmatică realizată este mai mare comparativ cu ampicilina (250 mg amoxicilină realizează la 2 ore după administrare o concentraţie plasmatică de 4 mcg/ml, iar 500 mg ampicilină 3 mcg/ml).

Are difuziune mai bună în ţesuturi, inclusiv în secreţiile traheobronşice. T1/2 mediu este 1,7 ore. Eliminarea se face renal, 86% în formă activă.

Fgraf.:

Se administrează oral, i.m., i.v.

- ➢ În infecţii uşoare şi medii se administrează astfel:
  - adult 250 mg la 8 ore;
  - copii sub 2 ani 62,5 mg la 8 ore;
  - copii 2-10 ani 125 mg la 8 ore.
- ➢ În cazurile grave se administrează doze mai mari:

- adult, 2-4 g/zi (în 3 prize),
- copil 2 g/zi (în 3 prize).

- ➢ În enterocolite 1-2 g/zi. Gonoree 3 g/zi (doză unică).
- ➢ Otită medie la copii (2-10 ani) 750 mg de 2 ori/zi, timp de 2 zile.

I.m. 500 mg la 8 ore la adulţi, iar la copii 50-100 mg/kg/zi în 3 prize.

I.v., în infecţii severe 500 mg la 8 ore.

AMOXICILINA + ACID CLAVULANIC

Fcin.:

Farmacocinetica amoxicilinei şi acidului clavulanic sunt asemănătoare, astfel că asocierea posedă aceleaşi proprietăţi ca şi amoxicilina.

Fdin., Fter.:

Acidul clavulanic este un inhibitor al betalactamazelor produse de stafilococi şi de bacilii gram negativ, şi în asociere cu amoxicilina lărgeşte spectrul antimicrobian al acesteia. Spectrul antimicrobian al asocierii şi indicaţiile terapeutice sunt aceleaşi cu ale asocierii ampicilină - sulbactam.

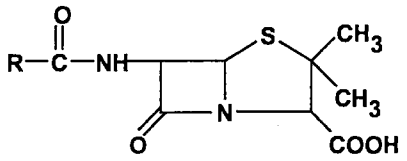
Fgraf.:

Asocierea amoxicilină-clavulanat de potasiu se face în raport de 2/1 sau 4/1.

Comprimatele orale pentru adulţi 375 mg, 675 mg (500+ 125) , 1 g(875+125), se administrează la 8 ore.

Pulberea suspensie sau siropul pentru copii, conţin 156,25 mg/5ml, 312 mg/5 ml şi se administrează la 8 ore sau la 12 ore, în funcţie de gravitatea infecţiei.

Flacoanele injectabile conţin 625 mg, 1,2 g, administrarea făcându-se la 8 ore.



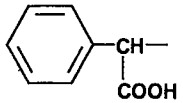
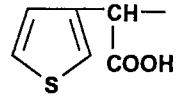
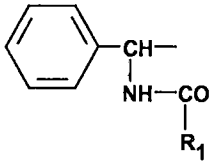
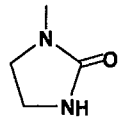
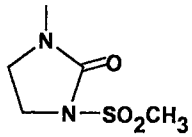
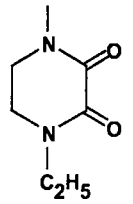
Peniciline de semisinteză - anti Pseudomonas	
Carboxipeniciline:	
Carbenicilina	
Ticarcilina	
Ureidopeniciline:	
Azlocilina	R_1 = 
Mezlocilina	
Piperacilina	

Fig. XVII.2. Structurile chimice ale unor peniciline de semisinteză - anti Pseudomonas

2.7. PENICILINE CU SPECTRUL LARG, ACTIVE PE PSEUDOMONAS

2.7.1. Farmacodinamie

Clasificare:
- *Carboxipeniciline*: carbenicilina, ticarcilina;
- *Ureidopeniciline*: mezlocilina, azlocilina, piperacilina.

Spectrul antimicrobian cuprinde:
a) bacterii gram-pozitive (coci şi bacili); sunt active pe aceşti germeni la concentraţii mai mari comparativ cu benzilpenicilina;
b) bacili gram-negativ, inclusiv Pseudomonas (efectul apare la concentraţii mari de antibiotic, dar care sunt bine suportate de organism).

Rezistenţa bacteriană apare prin producerea de beta-lactamaze şi este încrucişată cu alte antibiotice din clasa beta-lactamine.

Sunt indicate în infecţii cu Pseudomonas (piocianic) singure sau asociate cu aminoglicozide sau ciprofloxacină.

CARBENICILINA

Fcin.:

Nu se absoarbe după administrare orală, de aceea se administrează i.m. sau i.v. Legarea de proteinele plasmatice este medie (aproximativ 50%). Are difuziune bună în ţesuturi, dar nu trece în L.C.R. prin meningele neinflamat (în meningite poate realiza concentraţii de 30-50% comparativ cu cele plasmatice). Realizează concentraţii mai mari decât cele plasmatice în bilă. Se elimină renal 80% în formă activă. T1/2 este aproximativ 1 oră, dar creşte în insuficienţa renală şi hepatică.

Fdin.:

Spectrul antimicrobian este cel corespunzător grupei.

Ftox.:

Reacţiile adverse sunt:
- Reacţii alergice, în special erupţii cutanate;
- Accidente hemoragice, la doze mari şi la bolnavi cu insuficienţă renală, deoarece are acţiune antiagregantă plachetară şi prelungeşte timpul de sângerare;
- Hepatice: creşterea transaminazelor serice, hepatită;
- Renale: nefrită interstiţială;
- Convulsii la doze mari;
- Tulburări electrolitice (apar în cazul unui tratament intensiv, cu doze mari): creşterea Na^+, deoarece 1g de antibiotic conţine 4,7 mEq Na şi hipopotasemie (se elimină cantitate mare de K^+ datorită anionilor carbenicilinei care nu se reabsorb tubular).

Fter.:

Indicaţia principală este tratamentul infecţiilor cu Pseudomonas: pneumonie, infecţii respiratorii, meningite, abcese cerebrale, arsuri infectate, infecţii cutanate, infecţii urinare. În infecţiile grave se asociază frecvent cu aminoglicozidele (gentamicina) pentru creşterea eficacităţii şi întârzierea apariţia rezistenţei.

Se poate folosi în infecţii urinare, genitale, cu Enterobacter, E. coli, Proteus indol-pozitiv, Proteus mirabilis.

Fgraf.:

Se administrează ca sare disodică i.m. sau i.v., în doze de 100-600 mg/kg/zi în funcţie de gravitatea infecţiei şi de agentul patogen:
- infecţii severe sistemice cu Pseudomonas sau anaerobi, la adult se administrează 20-40 g/zi fracţionat la 4-8 ore;

- infecţii urinare cu Pseudomonas 50-10 mg/kg/zi;
- infecţii sistemice cu Enerobacter, Proteus 200 mg/kg/zi în 4 prize.

În insuficienţa hepatică şi renală se reduc dozele şi se creşte intervalul dintre doze: insuficienţă hepatică 2 g/zi; insuficienţă renală la un Cl_{cr} cuprins între 10-30 ml/min se administrează prima doză obişnuită apoi 1/2 din doză la 12 ore interval; la un Cl_{cr} sub 10 ml/min se măreşte intervalul dintre prize la 24 ore.

Nu se asociază cu aminoglicozidele în aceeaşi seringă sau sac perfuzor.

Există şi preparate cu administrare orală: carindacilina (esterul indanilic al carbenicilinei) şi carfecilina (esterul fenilic al carbenicilinei). Acestea se absorb digestiv şi prin hidroliză eliberează carbenicilina. Realizează concentraţii plasmatice mici, dar se elimină renal realizând concentraţii eficiente terapeutic (300-600 mcg/ml). Sunt utilizate pentru tratamentul infecţiilor urinare cu Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter, Proteus indol-pozitiv şi în tratamentul prostatitei bacteriene.

TICARCILINA

Fdin. şi Fter.:

Are proprietăţi asemănătoare carbenicilinei fiind indicată în:
- septicemii, infecţii ale pielii şi ţesuturilor moi provocate de germeni sensibili, inclusiv Pseudomonas;
- infecţii urinare cu bacili gram-negativ sensibili inclusiv enterococ;
- infecţii respiratorii, infecţii intraabdominale şi pelvine, infecţii ale pielii şi ţesuturilor moi produse de anaerobi.

Fgraf.:

I.v. 3 g la 4 ore sau 4 g la 6 ore; în infecţii urinare necomplicate se administrează i.m., 1-2 g la 8-12 ore.

În insuficienţa hepatică se administrează o doză/zi.

În insuficienţa renală se administrează cel mult 2 g la intervale mai mari: 8-12 ore.

Asocierea ticarcilină-acid clavulanic, are spectru antibacterian extins şi asupra germenilor producători de betalactamaze. Flacoanele injectabile conţin 1,6 g, 3,2 g, administrarea făcându-se i.v. la 6-8 ore.

PIPERACILINA

Fcin.:

Profilul farmacocinetic este asemănător carboxipenicilinelor.

Fdin.:

Are spectrul asemănător carboxipenicilinelor, cu avantajul că este mai activă pe Pseudomonas (tulpinile sensibile sunt 86-89%), enterococi şi Klebsiella.

Ftox.:

Reacţii adverse sunt asemănătoare carbenicilinei cu avantajul că produce mai rar hipokalemie şi accidente hemoragice.

Fter. şi Fgraf.:

Este indicată în infecţii intraabdominale, pulmonare, urinare, ginecologice, ale pielii, oaselor şi articulaţiilor, infecţii gonococice cu germeni sensibili.

I.v. 125-300 mg/kg/zi fracţionat la 4-6 ore (nu se depăşesc 2 g/doză). În insuficienţa renală se măreşte intervalul dintre doze la 8-12 ore.

Asocierea piperacilină-tazobactam, extinde spectrul antimicrobian al piperacilinei şi asupra germenilor producători de betalactamaze. Pulberea pentru soluţie injectabilă conţine 4,5 g (4 g piperacilină + 0,5 g tazobactam) şi se administrează în perfuzie i.v de 3 ori/zi.

AZLOCILINA

Fter.:
Este indicată în infecţii grave cu Pseudomonas: infecţii pulmonare, infecţii urinare, septicemii, la bolnavi neutropenici imunocompromişi. Se asociază frecvent cu aminoglicozide.
Se administrează i.v., 2-5 g la 8 ore în funcţie de gravitatea infecţiei.

2.8. PENICILINE ACTIVE PE ENTEROBACTERIACEE

MECILINAM

Fcin.:
Nu se absoarbe după administrare orală. Se administrează i.m. sau i.v., realizând concentraţii plasmatice maxime la aproximativ 30 minute după administrare. Se elimină renal prin filtrare glomerulară, realizând concentraţii urinare mari (1000 mcg/ml la 30 min. de la perfuzia i.v., în timp ce concentraţia plasmatică este 50 mcg/ml pentru doza de 10 mg/kg). T1/2 este aproximativ 1 oră. În insuficienţa renală creşte la 3-4 ore.
Fdin.:
Spectrul antibacterian este îngust şi cuprinde bacterii gram-negative, în special enterobacteriacee.
Sunt rezistenţi: Proteus indol-pozitiv, Serratia, Pseudomonas aeruginosa, Bacteroides.
La concentraţii obişnuite efectul este bacteriostatic, dar la concentraţiile mari realizate în urină este bactericid. Acţionează prin legarea pe un receptor specific PBP_2, împiedicând procesul de alungire al bacteriilor, care devin sferice. Efectul este sinergic cu al altor beta-lactamine care acţionează pe alţi receptori membranari bacterieni.
Ftox.:
Reacţiile adverse sunt asemănătoare penicilinelor, inclusiv reacţiile alergice.
Fter.:
Este indicat în infecţii urinare cu germeni sensibili.
Fgraf.:
Se administrează i.m. sau în perfuzie i.v., în doză de 5-10 mg/kg la 6-8 ore timp de 7-10 zile.

PIVMECILINAM

Fcin.:
Este esterul pivoloiloximetil al mecilinamului care se absoarbe din intestin şi prin hidroliză eliberează în organism mecilinam.
Fter., Fgraf.:
Oral, 200-400 mg de 3-4 ori/zi în infecţii urinare; 1,2-2,4 g (fracţionat în 4 prize), în salmoneloze timp de 2 săptămâni (pentru purtători, tratamentul se prelungeşte la 4 săptămâni).

TEMOCILINA

Fcin.:
Nu se absoarbe după administrare orală. Administrată i.m. sau i.v. are distribuţie bună în ţesuturi, nu în L.C.R., epurarea se face renal în formă activă. Are T1/2 de aproximativ 4,5 ore (în insuficienţa renală T1/2 creşte de 4-5 ori).
Fter., Fgraf.:
Este indicată în infecţii cu bacterii gram-negative aerobe sensibile. Se administrează ca sare sodică i.m. sau i.v. lent, perfuzie i.v., în doză de 1-2 g la 12 ore.

3. CEFALOSPORINE

3.1. BAZE FARMACOLOGICE

3.1.1. Structură chimică

Cefalosporinele sunt antibiotice cu structură beta-lactamică, având ca nucleu de bază acidul 7-aminocefalosporanic, care cuprinde un inel dihidrotiazinic condensat cu un inel beta-lactamic (primul compus descoperit în culturile de Cephalosporium acremonium a fost cefalosporina C).
Compuşii de semisinteză utilizaţi în prezent sunt derivaţi substituiţi cu diverşi radicali în poziţia a 7-a a inelului beta-lactamic şi în poziţia a 3-a a inelului dihidrotiazinic (cefalotina, cefazolina, cefamandol, cefotaxima etc.).
Cefamicine sunt antibiotice naturale (obţinute din culturi de Streptomyces) şi semisintetice cu acelaşi nucleu de bază, dar cu un radical metoxi în poziţia 7 (cefoxitina, cefotetan).
Oxacefalosporine sunt antibiotice semisintetice care conţin un atom de oxigen (în locul atomului de sulf) în poziţia 1 a nucleului 7-aminocefalosporanic (latamoxef).
Carbacefeme sunt antibiotice semisintetice care au în structură o grupare metilen în locul atomului de sulf din poziţia 7.

3.1.2. Farmacocinetică

În funcţie de gradul de ***absorbţie*** după administrarea orală, cefalosporinele se clasifică în:
- cefalosporine active oral, stabile la acţiunea acidului clorhidric: cefadroxil, cefalexin, cefatrizin, cefradin (gen.I); cefaclor, cefotiam hexetil, cefuroxim axetil (gen. II); ceftibutem, cefixim, cefetamet pivoxil (gen.III);
- cefalosporine inactive oral, administrate parenteral i.m sau i.v.

Legarea de proteinele plasmatice este variabilă, astfel:
- cefalosporine cu procent de legare redus 50% : cefalexin, cefradin, cefotaxim;
- cefalosporine cu procent de legare mediu 50% : cefalotin;
- cefalosporine cu procent de legare mare 80% : cefazolin, ceftriaxon.

T1/2 plasmatic este variabil :
- T1/2 scurt : cefalotina, cefamandol, cefoxitina;
- T1/2 mediu : cefazolina, cefoperazona, latamoxef;
- T1/2 lung : ceftriaxona şi cefalosporinele orale.

Toate cefalosporinele au ***difuziune*** bună în ţesuturi şi în lichidele biologice (pericardic, peritoneal, sinovial), dar diferă între ele în funcţie de gradul de difuziune în lichidul cefalorahidian. Cefalosporinele din generaţia I şi II nu difuzează prin meningele normal, iar la bolnavi cu meningită concentraţiile în lichidul cefalorahidian sunt ineficace terapeutic. Cefalosporinele din generaţia III şi IV (excepţie ceftazidima şi cefixima), realizează concentraţii active în lichidul cefalorahidian în caz de meningite.
Eliminarea cefalosporinelor se face predominant renal prin filtrare glomerulară şi secreţie tubulară (secreţia tubulară poate fi redusă prin asocierea cu probenecid).

3.1.3. Farmacodinamie

Clasificare după calea de administrare:
A) Cefalosporine parenterale:
- Generaţia I: cefazolină, cefalotină, cefapirină, cefatrizin;

- Generaţia a-II-a: cefamandol, cefuroxim, cefoxitină, cefotetan, ceforanid, cefonicid, ceftizoxim;
- Generaţia a-III-a: cefotaxim, ceftriaxona, ceftazidima, cefoperazona, cefpiron, moxalactam, latamoxef;
- Generaţia a-IV-a: cefepima ;

B) Cefalosporine orale:

- Cefalosporine orale „vechi":
- Generaţia I : cefalexina, cefadroxil, cefradină;
- Generaţia a-II-a: cefaclor;
- Cefalosporine orale „noi": cefuroxim-axetil, cefotaxim-hexetil, ceftibuten, cefetamet, cefpodoxim, cefteram-pivoxil, cefprozil.

Spectrul antimicrobian este diferenţiat în funcţie de generaţia din care fac parte, astfel:

➢ ***Generaţia I:***
- coci gram pozitiv: streptococ piogen, pneumococ, stafilococ auriu penicilinazosecretor (sunt rezistenţi enterococul şi stafilococul rezistent la meticilină);
- coci gram negativ: meningococ, gonococ;
- bacili gram pozitiv: Cl. perfringens, bacilul difteric.
- unii bacili gram negativ: Pr. mirabilis, K. pneumoniae, E. coli.

➢ ***Generaţia II:***
- coci gram pozitiv : streptococ, pneumococ, stafilococ secretor de betalactamaze, dar meticilinosensibil;
- coci gram negativ : meningococ, gonococ;
- bacili gram negativ : H. influenzae, inclusiv cel rezistent la ampicilină, E. coli, K. pneumoniae, Pr. mirabilis.

➢ ***Generaţia III:***
- grupul cefotaximei este activ pe coci gram pozitiv şi gram negativ şi pe enterobacterii (au efect redus pe B. fragilis şi pe piocianic);
- grupul ceftazidimei este activ pe bacilii gram negativ aerobi, inclusiv pe piocianic.
- grupul oxacefemelor (moxalactam) activ pe B. fragilis şi alţi germeni anaerobi.

➢ ***Generaţia IV:***
- sunt active pe germenii secretori de betalactamaze, având spectru ultralarg, care cuprinde enterobacteriaceeae şi bacterii gram pozitive.

Mecanismul de acţiune este bactericid prin fixare pe proteine membranare specifice, PBP_3, cu împiedicarea formării legăturilor transversale la nivelul polimerului peptoglicanic din structura peretelui bacterian şi prin activarea autolizinelor bacteriene.

Rezistenţa se instalează prin:
- scăderea permeabilităţii membranei celulare externe;
- modificarea PBP;
- inactivarea prin beta-lactamaze.

3.1.4. Farmacotoxicologie

Reacţiile adverse comune cefalosporinelor sunt:

Reacţii de hipersensibilizare manifestate curent prin erupţii cutanate maculo papulare, febră. Mai rar se înregistrează urticarie , bronhospasm şi şoc anafilactic. Reacţiile alergice sunt încrucişate cu penicilinele, de aceea trebuie evitate la bolnavii care au avut în antecedente accidente alergice de tip imediat (şoc anafilactic) sau de tip întârziat (urticarie) la peniciline.

Reacţii hematologice: neutropenie şi trombocitopenie. Rar pot produce hemoliză.

Produc sângerări prin tulburări de coagulare, cu scăderea concentraţiei de protrombină, ca urmare a reducerii sintezei de vitamină K. Acest efect apare la compuşii cu catenă metiltiotetrazolică: latamoxef, cefoperazonă, cefotetan, cefamandol, care inhibă carboxilaza dependentă de vitamina K. Latamoxef are şi acţiune antiagregantă plachetară, ceea ce creşte riscul hemoragiilor severe. Pentru cefalosporinele din generaţia III, efectul este datorat perturbării echilibrului florei intestinale normale.

Nefrotoxicitatea este mai intensă la cefaloridină (de aceea s-a retras din uz) şi este potenţată pentru toate cefalosporinele de asocierea cu aminoglicozidele.

Hepatotoxicitatea se manifestă prin creşterea transaminazelor serice, a fosfatazei alcaline. Produc litiază biliară reversibilă la întreruperea tratamentului.

Convulsiile apar în cazul folosirii unor doze mari, mai ales la sugar şi copil mic.

Reacţii adverse gastrointestinale : greţuri, vărsături; în mod excepţional poate apărea colită pseudomembranoasă cu Clostridium difficile, cu Candida sau cu stafilococi meticilinorezistenţi.

Reacţii adverse locale : flebită şi durere la locul administrării intramusculare.

Alte reacţii adverse : intoleranţă la alcool, cu apariţia efectului de tip disulfiram, mai ales pentru cefalosporinele cu radical metiltiotetrazolic: latamoxef, cefoperazonă, cefotetan, cefamandol, cefazolina.

3.1.5. Farmacoterapie

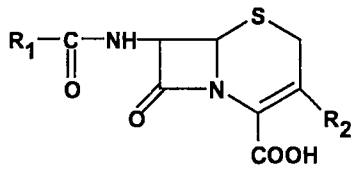
Cefalosporinele sunt *antibiotice de rezervă*, utile în cazul în care antibiotocele clasice nu sunt eficace terapeutic. Indicaţiile terapeutice diferă în funcţie de generaţia din care fac parte, astfel:

Cefalosporinele din generaţia I sunt utile în infecţii cu bacterii gram pozitive, rezistente la peniciline. Substanţele active după administrare orală sunt indicate în infecţii uşoare şi medii, acute sau recidivante în sfera ORL, infecţii respiratorii, infecţii ale pielii şi ţesuturilor moi, infecţii urinare. Substanţele administrate parenteral sunt utile pentru profilaxia infecţiilor chirurgicale (intervenţii cardiovasculare, intraabdominale, ortopedice, inserţia materialelor protetice etc.). În cazul infecţiilor sistemice cu bacili gram negativ sensibili, se asociază cu aminoglicozide. Nu se utilizează în meningite, deoarece nu traversează bariera hematoencefalică în concentraţii active terapeutic.

Cefalosporinele din generaţia II sunt indicate în infecţii cu germeni rezistenţi la peniciline şi cefalosporine din generaţia I. Se pot utiliza ca monoterapie în infecţii ORL, bronhopulmonare, urinare de gravitate uşoară sau medie, sau asociate cu aminoglicozide şi fluorochinolone în infecţii sistemice grave, sau mixte (germeni aerobi şi anaerobi).

Cefalosporinele din generaţia III se utilizează în cazuri grave, selecţionate, astfel:
- infecţii nosocomiale cu bacili gram negativ multirezistenţi;
- septicemii cu germeni neidentificaţi la bolnavi imunocompetenţi sau imunodeprimaţi, neutropenici (în acest ultim caz se asociază cu o aminoglicozidă);
- meningite cu H. influenzae, pneumococi, meningococi.

Cefalosporinele din generaţia IV sunt utilizate exclusiv pentru tratamentul infecţiilor nosocomiale şi a infecţiilor grave cu bacterii gram pozitive şi bacili gram negativ, eventual asociate cu aminoglicozide pentru lărgirea spectrului antimicrobian (exemplu: infecţiile cu Pseudomonas aeruginosa).



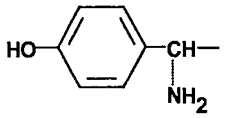
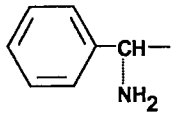
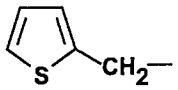
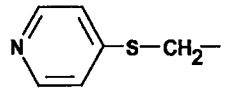
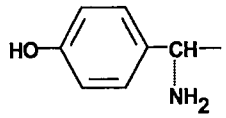
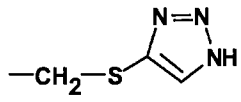
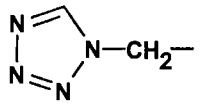
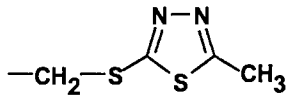
Generaţia I		
Denumirea	R_1	R_2
Cefadroxil		$-CH_3$
Cefalexina		$-CH_3$
Cefalotina		$-CH_2-O-COCH_3$
Cefapirina		$-CH_2-O-COCH_3$
Cefatrizina		
Cefazolina		

Fig. XVII.3. Structurile chimice ale unor cefalosporine din generaţia I

3.2. CEFALOSPORINE PARENTERALE DIN GENERAŢIA I

CEFALOTINA

Fcin.:

După administrare orală nu se ating concentraţii plasmatice eficiente. Absorbţia i.m. este rapidă şi completă (concentraţiile plasmatice sunt de 20 mcg/ml în 30 de minute). La administrare i.v. realizează concentraţii plasmatice mari, 40-60 mcg/ml pentru 1 g de substanţă. Difuziunea în ţesuturi este bună, redusă în LCR (concentraţii ineficiente). Metabolizarea hepatică se face prin dezacetilare, metabolitul fiind mai puţin activ. Eliminarea se face renal prin secreţie tubulară (peste 50%), cu realizarea unor concentraţii mari în urină. În insuficienţa renală este necesară reducerea dozelor.

Fdin.:

Spectrul antimicrobian este asemănător benzilpenicilinei şi cuprinde în plus stafilococul penicilinazosecretor (este rezistentă la majoritatea betalactamazelor stafilococice). Este inactivă pe stafilococii rezistenţi la meticilină.

Ftox.:

Reacţiile adverse sunt comune cefalosporinelor. La doze mari, de 6 g/zi, administrate mai mult de 3 zile poate produce deprimare medulară sau nefrită interstiţială (risc mare la bolnavi cu insuficienţă renală).

La administrare i.v. poate produce tromboflebită locală (pentru evitarea fenomenului se diluează 1 g de substanţă în 20-30 ml soluţie ser fiziologic sau apă distilată, iar administrarea se face lent în 20-30 minute).

Fter.:

Este indicată în infecţii severe cu germeni sensibili: septicemie, endocardită, peritonită, avort septic, infecţii respiratorii, urinare, ale ţesuturilor moi.

Fgraf.:

Administrarea se face i.v. lent sau în perfuzie şi i.m. Adult 0,5-1 g la 4-6 ore; se poate creşte în cazuri grave la 12 g/zi. Copii 100 mg/kg/, fracţionat în 4 prize la 6 ore (nu se vor depăşi 120 mg/kg/zi).

CEFAZOLINA

Fcin.:

Inactivă după administrare orală. Realizează concentraţii plasmatice mari după administrare i.m. sau i.v. (pentru 1 g de substanţă 60 mcg/ml şi respectiv 90-120 mcg/ml). Legare de proteinele plasmatice, mai mare de 80%. Are T1/2 mai lung comparativ cu cefalotina, iar concentraţia activă se menţine în ţesuturi 9-10 ore. Eliminarea se face renal, predominant prin filtrare glo-merulară.

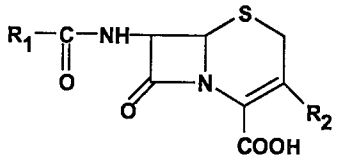
Fdin., Ftox., Fter.:

Asemănătoar cefalotinei.

Fgraf.:

Se administrează i.m. sau i.v. Adult: 500 mg-2 g la 6-12 ore în funcţie de gravitatea infecţiei (nu se depăşesc 6 g/zi). În insuficienţa renală se creşte intervalul dintre doze.

Copii 25-50-100 mg/kg/zi în funcţie de gravitatea infecţiei.



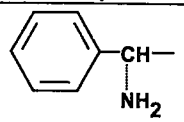
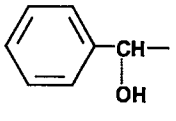
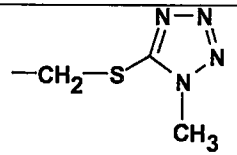
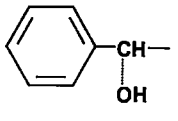
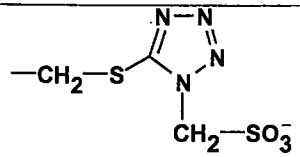
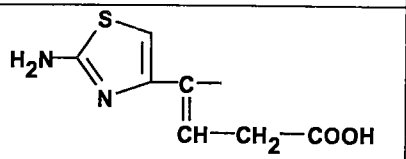
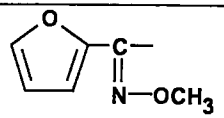
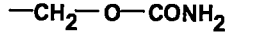
Denumirea	Generaţia a II-a R_1	R_2
Cefaclor		—Cl
Cefamandol		
Cefonicid		
Ceftibuten		—H
Cefuroxima		

Fig. XVII.4. Structurile chimice ale unor cefalosporine din generaţia a II-a *(continuare)*

3.3. CEFALOSPORINE DIN GENERAŢIA A II-A

CEFAMANDOL

Fcin.:

După administrare orală nu atinge concetraţii plasmatice active. Administrat i.m., concentraţia plasmatică maximă este 30 mcg/ml. Legare de proteinele plasmatice aproximativ 70%. Eliminare renală în formă activă.

Fdin.:

Spectrul antimicrobian cuprinde:

- coci gram pozitiv: pneumococ, streptococ, stafilococ auriu, stafilococ epidermidis;
- bacili gram negativ colibacili, K. pneumoniae, Proteus mirabilis, unele tulpini de Proteus indol-pozitiv, Citrobacter, Providencia, H. influenzae.

Sunt rezistenţi: stafilococul rezistent la meticilină, Listeria, Pseudomonas.

Ftox.:

Reacţiile adverse sunt comune cefalosporinelor . Se evită consumul de alcool deoarece apar efecte de tip disulfiram.

Fter.:

Este indicat în infecţii cu stafilococi, Haemophilus rezistent la ampicilină, pneumonii cu K. pneumoniae, infecţii urinare, chirurgicale.

Fgraf.:

Administrare i.m. sau i.v. lent, perfuzie. Adulţi 500 mg – 1 g la 4-8 ore. În infecţii grave se poate creşte la 12 g/zi. Copii 50 mg/kg/zi în 3-4 prize. În insuficienţa renală se reduc dozele în funcţie de clearence-ul creatininei. La sugari şi copii 30-100 mg/kg/zi.

CEFUROXIMA

Fcin.:

Cefuroxima ca atare este inactivă după administrare orală. Sub formă de cefuroxim-axetil are biodisponibilitate orală bună. În mucoasa intestinală şi în sânge hidrolizează şi eliberează cefuroxima. Difuziune bună în ţesuturi cu realizarea de concentraţii active în LCR (de aceea este utilă în tratamentul meningitelor cu H. influenzae). Eliminare renală (peste 90%) în formă activă.

Fdin.:

Spectrul antimicrobian cuprinde :

- bacili gram negativ, inclusiv unele tulpini rezistente de E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Providencia, Proteus indol-pozitiv, H.influenzae rezistent la ampicilină;
- bacili gram negativ anaerobi, inclusiv Bacteroides fragilis;
- coci gram pozitiv: streptococi, pneumococi, stafilococi.

Ftox.:

Reacţiile adverse sunt comune cefalosporinelor.

Fter.:

Este indicată în infecţii cu germeni sensibili: cu stafilococi; H. influenzae rezistent la ampicilină, pneumonii cu K. pneumoniae; infecţii urinare; infecţii chirurgicale; infecţii cu enterobacteriaceae (se asociază cu aminoglicozide în cazurile grave).

Fgraf.:

Oral, cefuroxim axetil, 500 mg de 2 ori/zi în infecţii ale aparatului respirator (pneumonii, bronşite) şi 125 mg de 2 ori/zi în infecţii urinare.

Se administrează i.m. (suspensie) şi i.v. (soluţie).

Adulţi i.m. sau i.v.: 750 mg de 3 ori/zi; în infecţii grave se poate creşte la 1,5 g de 3 ori/zi.

CEFOXITINA

Fcin.:

Este inactivă după administrare orală. După administrare i.m. are difuziune bună în ţesuturi, iar concentraţia activă se menţine aproximativ 2 ore. Legarea de proteinele plasmatice este în medie 70%. Eliminare renală predominant nebiotransformată.

Fdin.:

Spectrul antimicrobian cuprinde :

- coci gram pozitiv: pneumococ;
- coci gram negativ: gonococ;
- bacili gram negativ: E. coli, Proteus mirabilis;
- bacterii anaerobe: B. fragilis, Peptostreptococus, Cl. perfringens.

Ftox.:

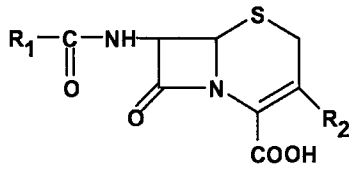
Reacţiile adverse sunt comune cefalosporinelor.

Fter.:

Este indicată (datorită spectrului antimicrobian) în infecţii mixte cu aerobi şi anaerobi (peritonită, infecţii intraabdominale, pelvine); uretrită gonococică cu germeni rezistenţi la peniciline; preoperator pentru prevenirea infecţiilor chirurgicale.

Fgraf.:

Adult, i.m. sau i.v., 1-2 g la 8 ore. Copii 20-40 mg/kg la 6-8 ore; nou-născut 20-40 mg/kg la 12 ore în prima săptămână de viaţă şi la 8 ore la 1-4 săptămâni.



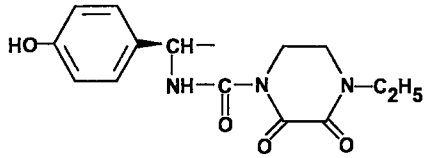
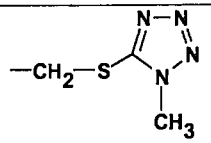
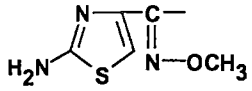
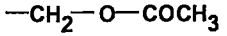
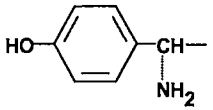
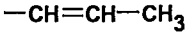
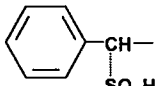
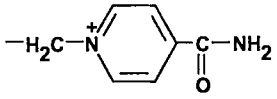
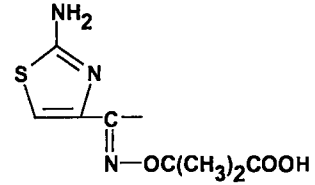
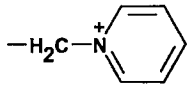
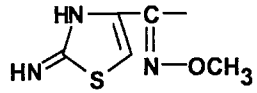
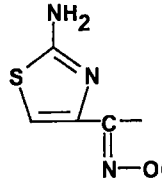
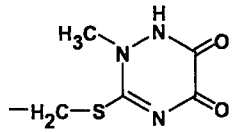
Generația a III-a		
Denumirea	R_1	R_2
Cefoperazona		
Cefotaxima		
Cefprozil		
Cefsulodina		
Ceftazidima		
Ceftizoxima		—H
Ceftriaxona		

Fig. XVII.5. Structurile chimice ale unor cefalosporine din generația a III-a

3.4. CEFALOSPORINE PARENTERALE DIN GENERAȚIA A III-A

CEFOTAXIMA

Fcin.:

Nu se absoarbe oral. Difuziune bună în țesuturi și lichide biologice (ascitic, din urechea medie), inclusiv ochi și LCR (când meningele este inflamat realizează concentrații mai mari).

Metabolizare în ficat în proporție de 40%, la un metabolit dezacetilat mai puțin activ. Eliminare renală în proporție de 40% în formă activă și aproximativ 15% metabolizată.

Fdin.:

Spectrul antimicrobian cuprinde:

- bacili gram- negativ cu rezistență multiplă: E. coli, Klebsiella, Enterobacter (unele tulpini sunt rezistente), Proteus, Salmonella, Citrobacter, Providencia, Shigella, Yersinia, H. influenzae, Bordetella pertussis, Moraxella;
- coci gram pozitiv: streptococi (excepție grupul D), stafilicoci (excepție cei rezistenți la meticilină);
- coci gram negativ: gonococ, meningococ;
- bacili gram pozitiv: B. difteric; anaerobi (efect moderat): Cl. perfringens, Peptostreptococcus.

Pseudomonas aeroginosa este rezistent.

Ftox.:

Reacțiile adverse sunt comune cefalosporinelor, dar cu frecvență mai mare a sângerărilor prin hipovitaminoză K, suprainfecții cu bacterii rezistente sau Candida, colită pseudomembranoasă.

Fter.:

Este indicată în infecții grave: septicemii, endocardite, meningite (nu cu Lysteria monocytogenes) cu germeni sensibili; Pielonefrita din timpul sarcinii cu germeni gram negativ coliformi rezistenți la alte antibiotice.

Fgraf.:

Adulți 1-2 g/zi la intervale de 8-12 ore. La nevoie se poate crește la 12 g/zi.

În infecții urinare 2 g/zi. În meningite, aproximativ 6 g/zi la 8 ore. Sugari și copii mici 50-100 mg/kg/zi; nou-născut 50 mg/kg/zi.

În insuficiența renală se reduce doza cu 50% la un clearence al creatininei egal sau mai mic de 5 ml/min.

CEFTRIAXONA

Fcin.:

Inactivă pe cale orală. Realizează concentrații plasmatice mari după administrare i.m. sau i.v. Legare mare de proteinele plasmatice, 90-95% (legarea este saturabilă). Distribuție bună în țesuturi, inclusiv în LCR.

Concentrațiile active se mențin 24 ore. Eliminare renală în formă activă (60%) și prin bilă 40%. T1/2 mediu este 7 ore, ceea ce permite o administrare pe zi.

Fdin.:

Cefalosporină cu spectru larg, care cuprinde:

- coci gram pozitiv: Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus viridans, Streptococcus agalacticae, stafilococul auriu (excepție cel rezistent la meticilină.);
- coci gram negativ: Neisseria gonohorea, Neisseria meningitidis.
- bacili gram negativ: H. para-influenzae, Pr. mirabilis, E. coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus indol-pozitiv, Serratia, Salmonella, Shigella, Brucella, Yersinia;

Ftox.:
Este bine suportată. Rar poate produce:
- tulburări dispeptice: diaree, greaţă, vomă;
- reacţii adverse sanguine: leucopenie, trombocitopenie, anemie hemolitică;
- tulburări hepatice: creşterea enzimelor hepatice;
- erupţii cutanate;
- durere la locul injecţiei i.m., flebită locală la administrare i.v.
- foarte rar, produce: tulburări de coagulare; enterocolită pseudomembranoasă; şoc anafilactic.

Fter.:
Este indicată în infecţii grave cu germeni sensibili:
- meningite (excepţie cele produse de Monocytogenes);
- infecţii urinare şi respiratorii severe;
- infecţii ale pielii, ale oaselor şi articulaţilor;
- pentru profilaxia chirurgicală.

Fgraf.:
I.m. sau i.v., 1-2 g într-o priză pe zi sau fracţionat la 12 ore. În infecţii grave şi meningite se pot administra până la 4 g/zi. Durata tratamentului este de 4-14 zile.
În gonoreea necomplicată o singură doză de 250 mg i.m.
Profilaxia chirurgicală 1 g cu ½ -2 ore înainte de intervenţia chirurgicală.
La copii 50-75 mg/kg; în cazuri grave 100 mg/kg fără a depăşi 4 g.

CEFOPERAZONA

Fcin.:
Inactivă oral. Nu trece în LCR. Se elimină predominant prin bilă (70%), de aceea eliminarea scade în caz de insuficienţă hepatică sau obstrucţie biliară.

Fdin.:
Spectrul antimicrobian asemănător cefotaximei, dar este mai puţin activă pe Enterobacteriaceae dacât alte substanţe din generaţia a 3-a.

Ftox.:
Reacţiile adverse sunt comune cefalosporinelor şi în plus produce:
- hemoragii (se controlează timpul Quick, se administrează vitamina K);
- frecvent produce diaree;
- la asocierea cu alcool în timpul tratamentului şi timp de 5 zile după oprirea lui apare reacţie de tip disulfiram.

Fter.:
Este indicată în:
- infecţii cu bacili gram negativ la bolnavi cu insuficienţă renală (deoarece nu se elimină renal);
- asociată cu aminoglicozidele în infecţii cu Pseudomonas; pneumonii cu germeni gram negativ sensibili.

Fgraf.:
Adulţi 1-2 g, i.m. sau i.v. la 12 ore. În infecţii grave se poate ajunge la 9 g/zi.

CEFTAZIDIMA

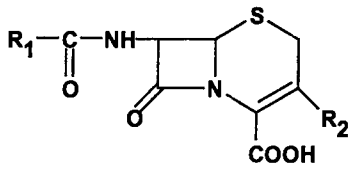
Fcin.:
Inactivă oral, eliminare renală netransformată în proporţie de 84%. Difuziune bună în ţesuturi. Concentraţii variabile în LCR.

Fdin.:
Spectrul antimicrobian este asemănător cefotaximei cu două deosebiri:
- este cea mai activă cefalosporină din generaţia a 3-a pe Pseudomonas aeruginosa;
- eficacitate mai slabă pe cocii gram- pozitiv.

Ftox.:
Produce reacţii adverse alergice, diaree, greaţă, vomă.

Fter.:
Infecţii cu germeni sensibili. Se poate asocia cu vancomicină, clindamicină, aminoglicozide la bolnavi imunocompromişi.

Fgraf.:
I.m. sau i.v., 1 g la 8-12 ore. În infecţii grave, 2 g la 8 ore. În infecţii urinare necomplicate, 250 mg la 8 ore.
Copii 30-50 mg/kg la 8 ore (cel mult 6 g/zi).
În insuficienţă renală se reduc dozele în funcţie de clearece-ul creatininei.



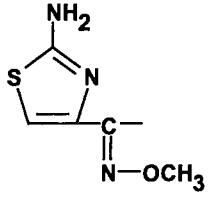
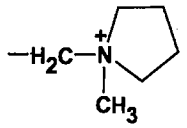
Generaţia a IV-a		
Denumirea	R_1	R_2
Cefepima		

Fig. XVII.6. Structurile chimice ale unor cefalosporine din generaţia a IV-a

3.5. CEFALOSPORINE PARENTERALE DIN GENERAŢIA A IV-A

CEFEPIMA

Fcin.:
Absorbţie orală redusă, de aceea nu se foloseşte pe această cale pentru efect sistemic.
După administrarea i.v. realizează concentraţii plasmatice mari: 130-140 mcg/ml; după administrare i.m., concentraţiile plasmatice sunt de 2-3 ori mai mici. Legare redusă de proteinele plasmatice. T1/2 este de 2 ore. Volumul de distribuţie mare (14-20 l). Trece în LCR. Epurare predominant renală în formă activă.

Fdin.:
Spectrul antibacterian este larg, şi cuprinde:
- bacili gram negativ: Proteus indol-pozitiv, Serratia, Klebsiella, Enterobacter, E.coli, Citrobacter, Salmonella, Shigella, Pseudomonas (mai activă decât ceftazidima), H. influenzae, Bordetella, Pasteurella, Yersinia enterocolitica;
- coci gram negativ: Neisseria gonorrhoeae;
- coci gram pozitiv: stafilococ auriu (excepţie stafilococul rezistent la meticilină), streptococi (piogen, pneumoniae, anaerobic).

Sunt rezistenţi majoritatea anaerobilor şi Listeria monocitogenes.

Avantaj faţă de cefalosporinele din generaţia a III-a este faptul că rezistenţa se instalează mult mai lent, deoarece:
- datorită sarcinii pozitive a moleculei pătrunde mai rapid prin porinii (canale voltaj dependente) membranei externe a bacteriilor gram negativ (E. coli, Enterobacter cloacae, Pseudomonas);
- are afinitate mare pentru proteinele din membranele receptoare PBP (importantă pentru pneumococi, H. influenzae, N. gonorrhoae rezistenţi la cefalosporinele din generaţia a III-a);
- este stabilă la acţiunea beta-lactamazelor mediate cromozomial, produse de Enterobacter, Klebsiella şi Pseudomonas.

Ftox.:
Reacţiile adverse cele mai frecvente, sunt: cefalee, greţuri, erupţii cutanate, diaree.
Este contraindicată asocierea cu imipenem sau polimixina B, datorită efectului antagonist.
Fter.:
Este indicată ca monoterapie în infecţii urinare, ale pielii, ţesuturilor moi, septicemii, la bolnavi neutropenici febrili.
În infecţii grave cu Pseudomonas (pneumonii nosocomiale, bolnavi imunocompromişi) se asociază cu alte antibiotice active pe acest germen: peniciline, cefalosporine, chinolone.
În infecţii intraabdominale se asociează cu metronidazol sau clindamicină.
Fgraf.:
I.v.: 0,5 g, 1 g, 2 g, la 12 ore. În infecţii foarte grave intervalul dintre prize este 8 ore.
I.m.: 0,5 g, 1 g la 12 ore.
Dozele se reduc în insuficienţa renală în funcţie de clearence-ul creatininei:

Clearence creatinină	Doza (mg/zi)
30-11 ml/min	2 g/24 h în infecţii foarte grave; 1 g/24 h în infecţii grave;
< 10 ml/min	1 g/24 h în infecţii foarte grave; 0,5 g/24 h în infecţii grave.

3.6. CEFALOSPORINE ORALE

3.6.1. Cefalosporine orale „vechi"

CEFALEXINA

Fcin.:
Este activă după administrare orală, având o biodisponobilitate medie pe această cale. Legare redusă de proteinele plasmatice. Eliminare renală prin secreţie tubulară, cu realizarea unor concentraţii active în urină.
Fdin.:
Spectrul antimicrobian cuprinde bacterii gram pozitive şi unii bacili gram negativ: E. coli, Proteus, Klebsiella.
Fgraf.:
Adult: oral 0,5-1 g de 3 ori/zi (la 8 ore). Copii 50-100 mg/kg/zi la 8 ore. În insuficienţă renală se măreşte intervalul dintre doze, în funcţie de clearence-ul creatininei (τ = 36 ore la Cl_{cr} mai mic de 10 ml/min; τ = 24 ore la un Cl_{cr}=10-25 ml/min).

CEFACLOR

Fcin.:
Absorbţie orală bună (cca. 80%), scăzută în prezenţa alimentelor. Difuziune bună în ţesuturi, excepţie LCR. Eliminare renală în formă activă şi biliară (realizează concentraţii mari, asemănătoare celor plasmatice).

Fdin.:
Spectrul antimicrobian cuprinde:
- coci gram pozitiv: stafilococi (excepţie tulpinile rezistente la meticilină), streptococi (excepţie grupul D), pneumococi;
- coci gram negativ: gonococi, meningococi;
- bacili gram pozitiv: B. difteric, clostridii;
- bacili gram negativ: H. influenzae, E. coli, Klebsiella, Proteus mirabilis, Shigella.

Ftox.:
Reacţiile adverse sunt comune cefalosporinelor.
Fter.:
Infecţii respiratorii, ORL, urinare cu germeni sensibili.
Fgraf.:
Oral, adult 750 mg/zi la 8 ore. Copii şi sugari 20 mg/kg/zi în 2-3 prize. În insuficienţă renală se reduc dozele în funcţie de clearence-ul creatininei: 1/2 sau 1/3 din doza la un clearence creatinină de 10-40 ml/min; 1/4 din doză la un clearence creatinină sub 10 ml/min.

3.6.2. Cefalosporine orale „noi"

CEFIXIMA

Fcin.:
Biodisponibilitatea după administrare orală este medie, aproximativ, 40-50%. Concentraţia plasmatică atinsă după o doză de 400 mg este 3,7 mcg/ml pentru comprimate şi 4,6 mcg/ml pentru suspensie. T1/2 este aproximativ 3 ore. Eliminare renală în proporţie de 40%.
Fdin.:
Spectrul antimicrobian este larg, cuprinzând germeni gram negativ şi gram pozitiv. Activitate redusă pe stafilococi.
Ftox.:
Reacţiile adverse sunt comune cefalosporinelor.
Fter.:
Este indicată în:
- infecţii urinare necomplicate cu E. coli, Pr. mirabilis;
- otită medie cu H. influenzae, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pyogenes;
- amigdalite, faringite cu Streptococcus pyogenes (ca alternativă a penicilinelor);
- bronşită acută şi bronşită cronică acutizată cu germeni sensibili (Streptococcus pneumoniae, H. influenzae).

Fgraf.:
Oral 400 mg/zi într-o priză sau 2 prize (la 12 ore). La copii 8 mg/kg/zi.
În insuficienţă renală se reduc dozele în funcţie de clearence-ul creatininei.

CEFTIBUTEN

Fcin.:
Absorbţie orală bună, eliminare renală netransformată.
Fdin.:
Asemănător cefiximei, dar cu activitate mai slabă pe pneumococ.
Fter.:
Este indicat în infecţii respiratorii, otite, infecţii urinare, enterită, gastroenterită la copii cu bacili gram negativ.
Fgraf.:
Oral 400 mg/zi, doză unică/zi.
În insuficienţa renală se reduc dozele în funcţie de clearence-ul creatininei:

Clearence creatinină	Doza (mg/zi)
40-30 ml/min	200 mg/zi sau 400 mg/48 h
20-5 ml/min	100 mg/zi sau 400 mg/96 h

CEFETAMET

Fcin.:
Absorbţie orală bună, cu realizarea de concentraţii sanguine active.
Fdin.:
Spectrul antimicrobian este asemănător cefiximei cu următoarele deosebiri:
- este mai activă pe bacili gram negativ;
- este mai slab activă pe stafilococi.

Fter.:
Este indicată în infecţii respiratorii, ORL, infecţii urinare (inclusiv gonococice).
Fgraf.:
Administrare orală ca ester, cefetamet pivoxil, care eliberează lent substanţa activă.
Doza recomandată 500 mg la 12 ore. Se reduc dozele în insuficienţa renală.

CEFPODOXIMA

Fdin., Fter.:
Administrată oral sub formă de ester proxetil eliberează lent substanţa activă. Are spectrul antimicrobian şi indicaţiile terapeutice asemănătoare cefiximei.
Fgraf.:
Oral, adulţi 100-200 mg la 12 ore. Doze mai mari în infecţiile pielii, 400 mg la 12 ore. Copii, 8 mg/kg/zi în 2 prize.

4. CARBAPENEMI

Sunt antibiotice beta lactamice, a căror structură chimică diferă de cea a penicilinelor prin:
- înlocuirea atomului de carbon din poziţia 1 cu un atom de sulf;
- prezenţa unei duble legături între atomii de carbon din poziţiile 2-3.

Spectrul antibacterian este foarte larg. Cuprinde bacterii gram pozitive şi gram negative aerobe şi anerobe.

IMIPENEM

Fcin.:
Nu se absoarbe după administrare orală. După administrare injectabilă este excretat renal, iar în urină este hidrolizat sub influenţa dehidropeptidazei I (enzimă secretată la nivelului tubului renal proximal). În urma hidrolizei se formează un metabolit inactiv şi stabil. În terapeutică se foloseşte asocierea imipenem- cilastatin în raport 1:1, deoarece cilastatina blochează enzima DHP-I protejând antibioticul de degradare.
Legarea de proteinele plasmatice este redusă. Difuziune bună în ţesuturi, cu concentraţii active în lichidul cerebrospinal. T1/2 mediu este de cca. 30 minute. În insuficienţa renală T1/2 ajunge la 4 ore.
Fdin.:
Spectrul antimicrobian este foarte larg şi cuprinde:
- coci gram pozitiv: stafilococi penicilinazo- şi nepenicilinazosecretori, streptococi, pneumococi; stafilococii rezistenţi la meticilină şi pneumococii rezistenţi la penicilină au sensibilitate variabilă;
- coci gram negativ: gonococ, meningococ;
- bacili gram negativ: E. coli, Klebsiella, Proteus, Salmonella, Serratia, Shigella,, Pseudomonas, H. influenzae;
- anaerobi, inclusiv B. fragilis.

Mecanismul de acţiune este bactericid. Se leagă de proteinele membranare PBP_2 şi PBP_1 pentru bacteriile gram negativ şi PBP_2 în cazul bacterilor gram pozitiv, inhibând astfel sinteza

peptidoglicanului din constituţia peretelui bacterian. Este rezistent la majoritatea betalactamazelor.
Poate dezvolta rezistenţă Pseudomonas, prin dispariţia porilor care permit pătrunderea intracelulară a antibioticului. Rezistenţa nu este încrucişată cu alte beta-lactamine antipseudomonas (cefalosporine, carbenicilină, piperacilină), deoarece acestea nu folosesc porii drept poartă de intrare.
Ftox.:
Reacţiile adverse sunt :
- digestive: greaţă, vomă, diaree;
- hepatice: creşterea enzimelor hepatice;
- erupţii cutanate (alergia este încrucişată cu penicilinele);
- la doze mari (peste 4 g/zi) şi în prezenţa insuficienţei renale pot apărea convulsii.

Fter.:
Este indicat în infecţii nosocomiale cu germeni gram negativ multirezistenţi, infecţii în care sunt suspectate bacterii aerobe şi anaerobe sau Pseudomonas aeruginosa. Se poate asocia cu o aminoglicozidă în infecţiile cu Pseudomonas şi la bolnavii febrili, neutropenici.
Fgraf.:
Se administrează în perfuzie i.v. (1 g dizolvat în 200 ml apă) sau i.m. (suspensie).
Dozele sunt 0,5 g de 3 ori /zi sau 1 g de 4 ori/zi la bolnavi imunocompromişi şi în infecţii cu Pseudomonas. În insuficienţa renală se reduc dozele.

MEROPENEM

Fdin., Fter.:
Carbapenem asemănător imipenemului, care prezintă avantajele:
- este stabil la acţiunea dihidropeptidazei-1, de aceea se poate administra singur;
- nu produce convulsii şi se poate folosi în meningite produse de pneumococi, meningococi, H. influenzae (2 g la 8 ore).

Se administrează i.m. sau i.v. în bolus sau perfuzii scurte 0,5-1 g la 8 ore.

ERTAPENEM

Fdin., Fter.:
Se aseamănă cu imipenemul, fiind indicat în: infecţii (intrabdominale, ale tegumentelor, ale tractului urinar, pelvine) moderate sau severe cu germeni sensibili; pneumonie; septicemie în doză de 1 g o dată/zi în perfuzie i.v. lentă (minim 30 minute) sau i.m.

5. MONOBACTAMI

Sunt antibiotice beta lactaminice cu nucleu betalactamic monociclic.
Sunt activi pe bacili gram negativ aerobi, incluzând şi germenul Pseudomonas aeruginosa.
Reprezentanţii acestei grupe sunt: ***aztreonam, carumonam, tigemonam.***

AZTREONAM

Fcin.:
Este inactiv după administrare orală, deoarece este inactivat de flora intestinală. Realizează concentraţii plasmatice mari după administrare i.m. sau i.v. (pentru 1g substanţă concentraţiile plasmatice sunt de 46 mcg/ml respectiv 100 mcg/ml). Legare medie de proteinele plasmatice.

Realizează concentraţii active în ţesuturi: plămân, bilă, peritoneu, lichid cerebrospinal. Epurare renală, 70% în formă neschimbată, activă.

Fdin.:

Spectrul antimicrobian cuprinde: bacili gram negativ aerobi: Klebsiella, Serratia, E. coli, H. influenzae, inclusiv Pseudomonas.

Mecanismul de acţiune este bactericid. Prin fixarea de proteinele receptoare PBP-3 ale bacililor gram negativ, împiedică sinteza peretelui bacterian.

Este rezistent la majoritatea betalactamazelor produse de bacili gram negativ aerobi. Rezistenţa se poate instala pentru Pseudomonas.

Ftox.:

Reacţiile adverse produse de aztreonam sunt:

- digestive: greaţă, vomă, diaree;
- hepatice: creşterea transaminazelor;
- erupţii cutanate: teoretic reacţiile adverse alergice sunt încrucişate cu alţi beta lactami, dar incidenţa acestui tip de reacţii adverse este redusă (sub 1%); frecvenţa este mai mare la persoane cu alergie la peniciline sau cefalosporine;
- dureri la locul injecţiei i.m.; flebită la locul injecţiei i.v.

Fter.:

Este indicat în:

- infecţii cu bacili gram negativ: septicemii, infecţii urinare, pelvine, intraabdominale, respiratorii (reprezintă o alternativă a aminoglicozidelor, nefiind oto- sau nefrotoxic, sau a penicilinelor şi cefalosporinelor la bolnavi alergici la acestea);
- infecţii nosocomiale cu bacili gram negativ rezistenţi la alte antibiotice sau chimioterapice.

Se asociază cu alte antibiotice sau chimioterapice în infecţii polimicrobiene în care sunt implicate bacterii gram negative şi bacterii anaerobe.

Fgraf.:

Se administrează i.m. sau i.v.

În infecţii moderat-severe doza este 2 g la 12 ore. În infecţii grave cu Pseudomonas 2 g la 8 ore. În infecţii urinare 0,5 g la 12 ore. În insuficienţă renală se reduc dozele şi se creşte intervalul dintre prize (la un clearence al creatininei mai mic 10 ml/min. se administrează 0,5 g la 12-24 ore).

6. MACROLIDE, AZALIDE, SINERGISTINE

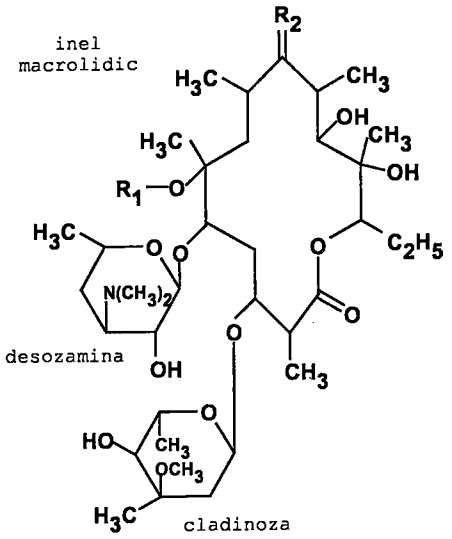
6.1. BAZE FARMACOLOGICE

6.1.1. Structură chimică

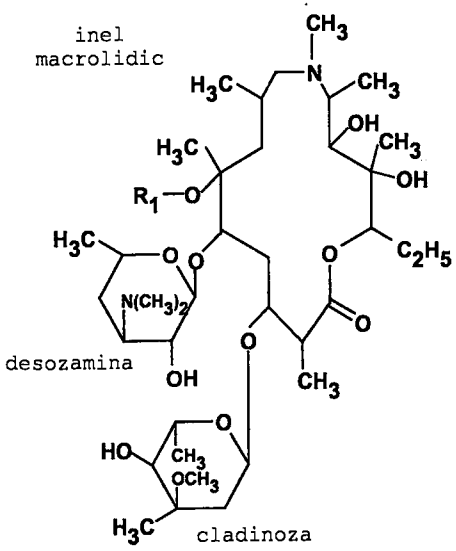
Macrolidele cuprind în moleculă un inel lactonic legat prin legături glicozidice de structuri zaharidice şi/sau aminozaharidice.

Azalidele sunt o subgrupă a macrolidelor care se diferenţiază de acestea prin prezenţa unui grup aminometil la inelul lactonic (inserţia se face în poziţia 8 sau 9, pentru azalidele cu 15 atomi de carbon la inelul lactonic şi în poziţia 10, pentru cele cu 14 atomi de carbon).

Sinergistinele au o structură chimică complexă formată din două molecule, dintre care una este o lactonă monociclică (pristinamicina II), asemănătoare macrolidelor adevărate, iar cealaltă este un depsipeptid (pristinamicina I). Cele două molecule au fiecare activitate antibacteriană proprie, de tip bacteriostatic, dar asocierea lor sinergică având efect bactericid.



Denumirea	R_1	R_2
Claritromicina	$-CH_3$	$=O$
Eritromicina	$-H$	$=O$
Roxitromicina	$-H$	$=N-O-CH_2-O-(CH_2)_2-OCH_3$



Azitromicina

Fig. XVII.7. Structurile chimice ale unor macrolide

6.1.2. Farmacodinamie

6.1.2.1. Clasificare

Clasificare după origine:
a) Substanţe naturale: *eritromicina, oleandomicina, josamicina, spiramicina.*
b) Substanţe de semisinteză: *roxitromicina, diritromicina, claritromicina, azitromicina.*
Clasificare după ordinea introducerii în terapie:
a) Generaţia I: *eritromicina, oleandomicina, josamicina, spiramicina.*
b) Generaţia II: *roxitromicina, diritromicina, claritromicina, azitromicina, telitromicina şi subgrupul sinergistinelor.*

6.1.2.2. Spectrul antibacterian şi mecanismul acţiunii antibacteriene

Spectrul antibacterian cuprinde:
- coci gram pozitiv, inclusiv stafilococii penicilinazosecretori;
- bacili gram pozitiv;
- coci gram negativ;
- mycoplasme;
- Chlamydii;
- Rickettsii;
- Treponeme;
- actinomicete.

Mecanismul de acţiune constă în inhibarea sintezei proteice ribozomale, prin fixare pe subunităţile ribozomale 50 S, blocând recţiile de transpeptidare şi/sau translocaţie. La concentraţii terapeutice obişnuite, efectul este bacteriostatic, iar la concentraţii mari este bactericid.

Rezistenţa bacteriană este mediată cromozomial şi plasmidic şi se instalează prin următoarele mecanisme :
- scăderea permeabilităţii peretelui bacterian pentru antibiotic;
- alterarea subunităţii ribozomale 50 S;
- inactivarea prin hidroliză enzimatică, catalizată de o esterază mediată plasmidic.

Macrolidele din ***generaţia II***, au unele ***avantaje*** faţă de cele din prima generaţie, respectiv faţă de eritromicină, care este prototipul acestei grupe:
- au spectru antimicrobian superior eritromicinei, excepţie făcând roxitromicina şi diritromicina, care au spectru similar acesteia;
- difuziunea tisulară este mai bună;
- timpul de înjumătăţire este mai lung: 5 ore la claritromicină, 10 ore la roxitromicină, 44 de ore la diritromicină, 40 – 60 ore la azitromicină, comparativ cu eritromicina, la care T1/2 este aproximativ 2 ore.

6.2. REPREZENTANŢI

ERITROMICINA

Fcin.:
Este un antibiotic natural din culturi de Streptomyces erythreus, cu caracter bazic.

Are absorbţie redusă pe cale orală, deoarece este inactivată de sucul gastric. Se administrează ca preparate enterosolubile cu biodisponibilitate variabilă. Alimentele reduc absorbţia eritromicinei. Se fixează pe proteinele plasmatice în proporţie de 84%, realizând concentraţii active care se menţin 6 ore. Difuzează bine în toate ţesuturile, cu excepţia lichidului cefalorahidian. Trece prin placentă şi laptele matern. Se concentrează în ficat unde se metabolizează parţial prin demetilare şi se elimină prin bilă în concentraţii mari. Eliminarea se face prin bilă şi fecale (2/3 din doza administrată) şi urină (1/3 din doză); renal realizează concentraţii mai mare decât în sânge).

Fdin.:

Are efect bacteriostatic sau bactericid în funcţie de concentraţia antibioticului, microorganism şi faza de creştere a microorganismului. Intoxicarea microorganismelor este datorată fixării pe subunitatea 50S ribozomală (ţinta specifică este ARN ribozomal 23S) şi împiedicarea sintezei proteinelor bacteriene. Legarea de ribozomi este reversibilă şi competitivă cu clindamicina şi cloramfenicolul. Antibioticul pătrunde în bacteriile gram pozitive în concentraţii mai mari decât în bacteriile gram negative. Activitatea este maximă la pH alcalin, deoarece concentraţia formei neionizate este mare şi trece cu uşurinţă prin membrana celulelor microbiene. Este activă pe germeni intracelulari deoarece realizează concentraţii mari în macrofage şi leucocitele polimorfonucleare.

Spectrul antimicrobian este comun grupei, fiind activă pe:
- coci gram pozitiv: pneumococ, streptococ piogen, stafilococ penicilinazosecretor;
- coci gram negativ: Neisseria ghonoreae şi Neisseria meningitidis (moderat sensibili);
- bacili gram pozitiv: bacilul difteric (foarte sensibil), Clostridium perfringens, Clostridium tetani, Listeria monocytes;
- Mycoplasma pneumoniae;
- Treponema palidum;
- Rickettsii;
- Chlamidii.

Rezistenţa apare prin:
- modificarea ARN ribozomal 23S (pentru stafilococi, streptococi, pneumococi) şi este încrucişată cu alte antibiotice macrolide şi licosamide;
- mutaţii ale receptorului specific de la nivelul ribozomilor 50S;
- scăderea permeabilităţii membranelor celulare microbiene;
- inactivarea antibioticului sub influenţa unei esteraze mediate plasmatic.

Ftox.:
Reacţiile adverse produse de eritromicină sunt :
- digestive: greaţă, vomă, diaree, anorexie.
- rar fenomene alergice: erupţii cutanate, febră, eozinofilie.
- rar aritmii cardiace, prelungirea intervalului QT cu tahicardie ventriculară (mai ales la cardiaci şi în asociere cu terfenadina).
- foarte rar produce hepatită colestatică.
- la doze mari poate apare hipoacuzie tranzitorie.

CI:
- insuficienţă hepatică;
- insuficienţă renală (se creşte intervalul dintre doze deoarece creşte riscul ototoxicităţii).

Fter.:
Este utilizată ca antibiotic de elecţie în:
- pneumonia cu Mycoplasma pneumoniae;
- difterie - pentru eradicarea bacilului la purtători;
- tuse convulsivă;

- pneumonia cu Chlamydia trachomatis la sugari;
- forme grave de enterocolită cu Campylobacter jejuni.

Reprezintă medicaţie de alternativă la bolnavi alergici la penicilină, în infecţiile cu germeni sensibili, inclusiv pentru profilaxia recăderilor în reumatism poliarticular acut.

Rezultate bune se obţin în tratament topic în acneea vulgaris.

Fgraf.:

Eritromicina propionat 250 şi 500 mg se administrează la 6 ore, cu o oră înainte sau la trei ore după masă.

Adulţi în infecţii medii 20-25 mg/kg/zi; infecţii grave 0,5 g de 4 ori/zi (2 g/24 h). În infecţii genitale cu Chlamydia trachomatis 2 g/zi timp de 3 săptămâni.

Copii: 40-80 mg/kg/24h.

Eritromicina lactobionat (în infecţii grave cu germeni sensibili: pneumonii cu Mycoplasma sau pneumococ) 0,5-1 g la 6 ore. Perfuzia se face cu volum pare pentru a reduce riscul de tromboflebită locală.

Interacţiuni medicamentoase.

Creşte toxicitatea pentru teofilină, carbamazepină, ergotamină, anticoagulante orale, disopiramină, astemizol, terfenadină, ciclosporină, bromocriptină, deoarece înhibă citocromul P_{450} şi produce inhibiţie enzimatică. Administrarea concomitentă cu ergotamină sau derivaţi vasoconstrictori înrudiţi produce ischemie gravă; cu terfenadina creşte riscul aritmiilor cardiace.

JOSAMICINA

Fcin.:

Absorbţia orală este superioară eritromicinei (aproximativ 60%); metabolizarea hepatică duce la formarea de metaboliţi activi. Eliminarea este predominant biliară 90%.

Fdin., Ftox.:

Proprietăţile farmacodinamice şi farmacotoxicologice sunt similare eritromicinei.

Fgraf.:

Se administrează oral, 1,5-2 g/zi în 3-4 prize. În cazuri grave se poate creşte la 3g /zi. Copii 35-50 mg/kg/zi în 3-4 prize.

SPIRAMICINA

Antibiotic macrolid asemănător eritromicinei.

Fgraf.: Adult, oral 6-9 milioane U.I./zi în 2-3 prize, i.v. perfuzie lentă 1.5 milioane U.I./zi la 8 ore.

ROXITROMICINA

Fcin.:

Macrolidă semisintetică stabilă la acţiunea acidului clorhidric şi cu absorbţie crescută din intestin. Concentraţiile plasmatice sunt de 4 ori mai mari ca ale eritromicinei; difuziunea în ţesuturi şi lichide biologice mai bună comparativ cu eritromicina. Particularitatea este *penetrabilitatea* ridicată în *macrofage şi leucocite*, ceea ce îi creşte eficacitatea pe germenii intracelulari. Eliminarea nemodificată 50%, mai ales prin scaun. T1/2 este lung, 12 ore, ceea ce permite 2 administrări/zi.

Fdin., Ftox.:

Proprietăţile farmacodinamice şi farmacotoxicologice sunt similare eritromicinei.

Fgraf.:

Se foloseşte în infecţii ale aparatului respirator, urinar, genital, piodermite şi alte infecţii cutanate cu germeni sensibili. Dozele uzuale la adulţi 300 mg de 2 ori /zi (la 12h). La copii 2,5-5 mg/kg corp de 2 ori pe zi.

DIRITROMICINA

Fcin.:

Biodisponibilitatea orală este redusă, scăzută în prezenţa alimentelor. Se biotransformă prin hidroliză neenzimatică în eritromicilamină activă, în cursul absorbţiei. Eliminarea se face predominant biliar, nemodificată.

Fdin., Ftox.:

Proprietăţile farmacodinamice şi farmacotoxicologice sunt similare eritromicinei.

Fter.:

Este indicată în exacerbări acute ale bronşitelor cronice şi în bronşite acute suprainfectate cu Moraxella catarrhalis, pneumococ, în pneumonii cu Legionella, Mycoplasma, faringite streptococice şi în infecţii cutanate cu stafilococi sensibili la meticilină.

Fgraf.:

Oral, 500 mg o dată pe zi, la o oră după masă.

CLARITROMICINA

Fcin.:

Bidisponibilitate superioară eritromicinei (aprox. 55%). Se concentrează în ţesuturi, realizând concentraţii mai mari decât cele plasmatice. Metabolizare hepatică cu formarea unui metabolit activ mai ales pe Haemophilus. T1/2 este de aproximativ 5 ore.

Fdin.:

Spectru asemănător eritromicinei, dar este activă şi pe M. avium, Helicobacter pylori; mai activă decât eritromicina pe Legionella, Chlamydia. Este mai activă pe hemofili de 2 ori faţă de eritromicină.

Fter.:

Are aceleaşi indicaţii terapeutice cu eritromicina, dar este utilă şi în infecţiile cu m. avium intracelulare prezente în stadiile terminale ale sida.

Fgraf.: Adult 250-500 mg la 12 ore. Copii 15 mg/kg corp/zi în 2 prize la 12 ore.

AZITROMICINA

Fcin.:

Biodisponibilitate orală medie, scăzută în prezenţa alimentelor. Se acumulează în ţesuturi şi se eliberează lent, având un T1/2 tisular de 60 de ore (raportul concentraţie plasmatică/con-

centraţie tisulară 10-150). Se acumulează în eritrocite şi macrofage. Realizează concentraţii mari în spută, plămâni, amigdale, sinusuri, stomac, organe genitale feminine şi prostată.

Fdin.:

Antibiotic macrolidic de tip azalidă cu spectru asemănător eritromicinei, dar este activă şi pe unele bacterii gram negative: H. influenzae, Moraxella catarrhalis, Legionella, Neisseria, Bordetella.

Ftox.:

Tulburări gastrointestinale minore. Ocazional: creşterea transaminazelor, icter colestatic, erupţii cutanate, cefalee, ameţeli.

Fgraf.:

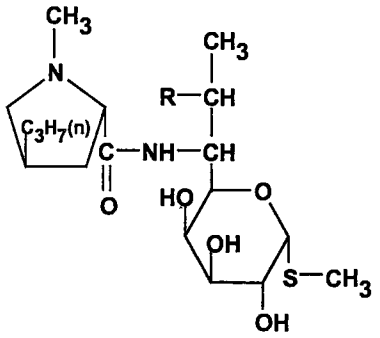
Adulţi, oral, 500 mg/zi prima doză, apoi 250 mg/zi 4 zile, sau 500 mg/zi, timp de 3 zile. În uretrită cu Chlamidia şi infecţii cu transmitere sexuală, o doză unică de 1g.

Interacţiuni:

Cu medicamente biotransformate de sistemul oxidazic microzomal dependent de citocromul P450 (warfarina, teofilina, midazolam etc.).

7. LINCOSAMIDE (LINCOMICINE)

Reprezentanţi: ***clindamicina, lincomicina***



Denumirea	R
Clindamicina	—Cl
Lincomicina	—OH

Fig. XVII.8. Structurile chimice ale unor lincomicine

CLINDAMICINA

Fcin.:

Este derivatul 7-dezoxi-7-cloro al lincomicinei. Are biodisponibilitate orală mare (aprox. 87%). Legarea de proteinele plasmatice se face în proporţie mare, aproximativ 94%. Distribuţie largă în ţesuturi şi lichide biologice, cu realizarea de concentraţii active în tractul respirator, lichidul pleural, ţesuturile moi, oase, lichidul sinovial, prostată. Concentraţii mari realizează în leucocite polimorfonucleare, în macrofagele alveolare, în abcese. În ficat şi bilă realizează concentraţii de 2-3 ori mai mari decât cele plasmatice.

Difuziune slabă în LCR şi creier. Trece prin placentă.

Metabolizare hepatică cu formarea unor metaboliţi activi (derivaţi N-demetil şi sulfoxid).

Eliminare biliară cu circuit enterohepatic (persistă în intestin şi poate afecta flora intestinală).

Fdin.:

Este bacteriostatic la doze obişnuite şi bactericid la doze mari. Se fixează pe subunităţile ribozomale 50S, cu receptor specific ARN ribozomal 23S şi împiedică sinteza proteinelor bacteriene. La asociere cu eritromicina sau cloramfenicol poate apare antagonism, datorită competiţiei pentru locurile de legare.

Spectrul antibacterian cuprinde:

- majoritatea bacteriilor gram-pozitive: pneumococ, streptococ piogen, streptococ viridans, stafilococ auriu (tulpinile rezistente la meticilină sunt rezistente şi la clindamicină), bacil difteric;
- anaerobi patogeni, mai ales Bacteroides fragilis.
- protozoare: Toxoplasma gondi, Plasmodium, Pneumocystis carinii, Babesia.

Rezistenţa bacteriană se instalează în principal prin metilarea locului de legare de ribozomi (similar eritromicinei, de aceea rezistenţa macrolidelor şi lincosamidelor este încrucişată).

Ftox.:

Este un antibiotic de rezervă, deoarece poate produce colită pseudomembranoasă, scaune diareeice cu mucus şi sânge, colici abdominale şi febră (frecvenţa de apariţie: 0,1-10%). Fenomenul apare deoarece favorizează suprainfecţia intestinală cu tulpini rezistente de Clostridium difficile.

Alte reacţii adverse sunt: diaree banală (10-20%); erupţii cutanate (10%).

Rar, produce: reacţii adverse hematologice (leucopenie, trombopenie), afectare hepatică, glosită, stomatită, vaginită.

Fter.:

Este antibiotic de primă alegere în infecţii grave cu anaerobi: pulmonare, pelvine, abdominale, septicemii grave cu cu Bacteroides fragilis. În infecţii mixte cu aerobi şi anaerobi se asociează frecvent cu gentamicina.

Antibiotic de alternativă în actinomicoze, infecţii streptococice, la bolnavi alergici la benzilpenicilină şi cefalosporine.

Este utilă în tratamentul infecţiilor stafilococice cu stafilococi sensibili. Local se utilizează în acnee vulgară şi rozacee.

Fgraf.:

Pe cale orală se foloseşte clorhidratul de clindamicină, iar injectabil fosfatul de clindamicină.

Oral, 150-300 mg la 6 ore; în infecţii grave 450 mg la 6 ore.

Local soluţie 2% în acnee.

LINCOMICINA

Fcin.:

Este antibiotic lincosamidic natural, produs de Streptomyces lincolnesis. Are absorbţie incompletă din tubul digestiv şi difuziune bună în ţesutul osos.

Fdin.:

Este activă pe coci şi bacili gram pozitiv: pneumococ, streptococ piogen şi viridans, stafilococ auriu, B. antihracis Cl. tetanii.

Are utilizare restrânsă în infecţii stafilococice osoase, peritonite, datorită reacţiilor adverse mai grave comparativ cu clindamicina.

Fgraf.:

Oral, 500 mg la 6-8 ore; i.m., 600 mg la 12-24 ore; perfuzie, 600 mg la 8-12 ore.

8. AMINOGLICOZIDE

8.1. BAZE FARMACOLOGICE

Sunt antibiotice naturale sau produşi de semisinteză cu structură aminociclitol-aminoglicozidică şi care prezintă asemănări structurale cu unele polizaharide din capsula şi peretele celulelor bacteriene.

8.1.1.Clasificare

- **După structură chimică:**
  a) Derivaţi de 3-aminohexoză legaţi glicozidic de un aminociclitol central (2-dezoxistreptamină):
  - familia gentamicinei: gentamicina, sisomicina, tobramicina, amikacina;
  - familia kanamicinei: kanamicina, tobramicina, amikacina;

  b) Derivaţi compuşi din două aminozaharuri legate de un aminociclitol terminal (streptidina):
  - familia streptomicinei;

  c) Derivaţi formaţi din 3-aminozaharuri legate de un aminociclitol central (2-dezoxistreptamină):
  - familia neomicinei: neomicina, paromomicina;
- **În generaţii** (după momentul apariţiei, spectrul antimicrobian, riscul de instalare al rezistenţei bacteriene şi toxicitatea sistemică):

  a) Generaţia I: streptomicina, kanamicina, neomicina, spectinomicina, paromomicina:
  - mulţi germeni au devenit rezistenţi;
  - toxicitatea sistemică este crescută;
  - utilizarea terapeutică este limitată în prezent (streptomicina este folosită mai ales în tratamentul tuberculozei, spectinomicina este utilizată în tratamentul gonoreei, neomicina este folosită exclusiv local).

  b) Generaţia aII-a: gentamicina, tobramicina, sisomicina;
  - spectrul antibacterian cuprinde germeni gram- negativ şi sunt utilizate în infecţiile sistemice cu aceşti germeni.

  c) Generaţia a III-a: amikacina, dibekacina, netilmicina;
  - au spectrul antibacterian larg;
  - rezistenţa bacteriană se instalează mai lent;
  - toxicitatea sistemică este mai redusă.

8.1.2. Farmacocinetică

Toate aminoglicozidele au absorbţie orală redusă, deoarece la pH-ul intestinal predomină forma ionizată neabsorbabilă (concentraţiile plasmatice atinse după administrare pe această cale sunt ineficace terapeutic). După administrare orală se elimină integral prin scaun.

Absorbţia este completă după administrare i.m., cu realizarea unor concentraţii plasmatice maxime în aproximativ o oră de la administrare. Administrate i.v., în perfuzii repetate cu durată scurtă, realizează concentraţii plasmatice mari cu efect de scurtă durată (30-60 minute). Acest mod de administrare este de preferat în infecţii sistemice grave, deoarece permite obţinerea unor concentraţii plasmatice ridicate, pentru scurt timp şi cu risc toxic minim.

Legarea de proteinele plasmatice se face în procent mic. T1/2 este scurt, aproximativ 2-3 ore.

Difuziunea în ţesuturi este bună, mai puţin în LCR (realizează concentraţii ineficace). Difuzează în lichidele biologice : pleural, pericardic, ascitic, sinovial, în secreţiile bronşice.

Se concentrează în diverse ţesuturi şi eritrocite, de unde se eliberează lent (după încetarea tratamentului se pot elimina în cantităţi mici aproximativ 30 de zile).

Cea mai mare concentraţie este atinsă în corticala rinichiului: 85% din cantitatea totală conţinută în organism la sfârşitul tratamentului.

Trec prin placentă, realizând concentraţii de 25% din concentraţia plasmatică a mamei.

Eliminarea renală, în procent de 70% în formă activă, prin filtrare glomerulară. În insuficienţă renală T1/2 este mai mare (T1/2 este de 40 de ori mai mare la uremici). Când clearence-ul creatininei scade sub 40 ml/min este necesară reducerea dozelor pentru evitarea reacţiilor adverse toxice.

8.1.3. Farmacodinamie

Mecanismul de acţiune este bactericid. Pătrund în celulele bacteriene prin difuziune şi transport activ şi se fixează pe subunităţile ribozomale 30S, inhibând astfel sinteza proteică bacteriană.

Au ***efect postantibiotic***, ce se menţine câteva ore după scăderea concentraţiilor plasmatice sub valoarea CMI. Acest efect este favorizat de prezenţa leucocitelor (efect postantibiotic leucocitar) şi creşte cu concentraţia şi durata expunerii la antibiotic.

Spectrul antimicrobian cuprinde:
- bacili gram negativ aerobi: Enterobacter, E. coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Proteus indol pozitiv, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella, Seratia, Shigella.
- coci gram pozitiv: stafilococi (tulpinile rezistente la meticilină sunt rezistente şi la gentamicină).
- Mycobacterium tuberculosis – streptomicina şi kanamicina.

Acţiunea antibacteriană scade în prezenţa puroiului deoarece o parte din moleculele de antibiotic se leagă de acizii nucleici eliberaţi prin liza celulară; de asemenea, în condiţiile anaerobiozei locale este inhibat mecanismul activ care transportă antibioticul în interiorul celulei baceriene.

Mecanismul transportor activ este inhibat în mediu acid şi prin asocierea cu cationi bivalenţi (calciu şi magneziu în cantităţi mari).

Rezistența bacteriană se instalează prin:

a) prezența unor enzime mediate plasmidic: 3-acetiltransfereaze, 4-adeniltransferaze, 5-fosfotransferaze care acetilează grupările amino, sau adenilează și fosforilează grupările hidroxil ale aminoglicozidelor; prin aceste transformări scade capacitatea antibioticului de legare pe ribozomii bacterieni. Kanamicina, gentamicina, tobramicina sunt foarte susceptibile la acțiunea acestor enzime, de aceea prezintă risc mare de instalare a rezistenței bacteriene. Amikacina are o singură grupare disponibilă pentru acetilare, de aceea rezistența se instalează lent;

b) modificarea învelișului celulei bacteriene cu scădera capacității de transport a antibioticului în celulă;

c) apariția unor mutații cromozomiale care modifică locul de legare a aminoglicozidului de subunitățile ribozomale 30S.

Rezistența microbiană a aminoglicozidelor poate fi explicată, într-o mare măsură, pe baza unor principii chimice:

- lipsa într-o anumită poziție a unei grupări funcționale care este în mod normal atacată de către enzima microbiană inactivatoare, duce la rezistența antibioticului față de enzima respectivă;
- factorii sterici pot conferi rezistență anumitor grupări funcționale, obișnuit susceptibile la atacul enzimatic.

De exemplu, conversia unei grupări aminice primare într-o grupare secundară, duce la inhibarea N-acetilării de către anumite aminoglicozid-acetiltransferaze.

Au fost identificate și parțial caracterizate un număr de nouă enzime inactivatoare ale aminoglicozidelor. Locurile de acțiune ale acestor enzime au fost descrise folosind structura kanamicinei B, care este substrat pentru toate cele nouă enzime cunoscute.

Aceste enzime includ:

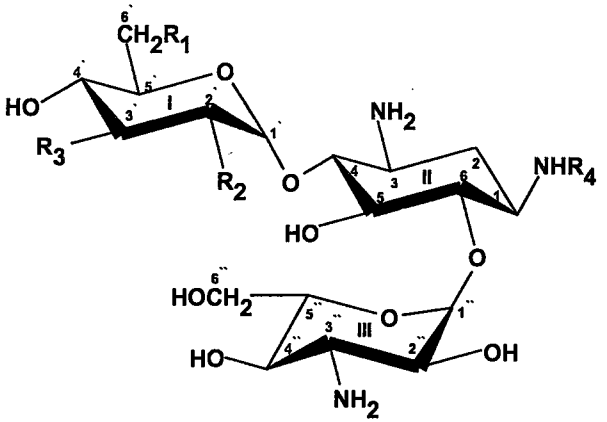
- aminoacetiltransferaze – acetilează grupările 6`-$NH_2$ și 2`-NH_2 din inelul I, 3-NH_2 din inelul II;
- fosfotransferaze – fosforilează gruparea 3`-OH din inelul I;
- nucleotidiltransferaze – adenilează grupările 4`-OH din inelul I, 2``-OH din inelul III și 4``-OH din inelul III.

Gentamicinele și tobramicina nu au în structură gruparea 3`-OH din inelul I, deci nu pot fi inactivate de către fosfotransferazele care fosforilează această grupare.

Gentamicina C_1, spre deosebire de gentamicinele C_{1a} sau C_2 sau de tobramicină, este rezistentă la acțiunea acetiltransferazei care acetilează gruparea 6`-NH_2 din inelul I.

Toate gentamicinele sunt rezistente la acțiunea nucleotidiltransferazei care adenilează gruparea secundară 4``-OH din inelul III, poziționată ecuatorial. Gentamicinele au în structură grupare terțiară 4``-OH cu orientare axială.

Cel mai important progres în descoperirea aminoglicozidelor rezistente la acțiunea enzimelor bacteriene s-a făcut odată cu apariția amikacinei. Acest compus are potența asemănătoare cu cea a kanamicinei A și este rezistent la acțiunea tuturor enzimelor inactivatoare a aminoglicozidelor cunoscute, excepție făcând aminoacetil-transferaza care acetilează gruparea 6`-NH_2 din inelul I. Cauza rezistenței amikacinei la inactivarea enzimatică nu este complet elucidată, fiind sugerată explicația că introducerea radicalului 1-N-amino-alfa-hidroxibutiril în molecula kanamicinei A a avut o influență importantă. .



kanozamina

Denumirea	R_1	R_2	R_3	R_4
Kanamicina A	$-NH_2$	$-OH$	$-OH$	$-H$
Kanamicina B	$-NH_2$	$-NH_2$	$-OH$	$-H$
Kanamicina C	$-OH$	$-NH_2$	$-OH$	$-H$
Amikacina	$-NH_2$	$-OH$	$-OH$	$-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-\overset{OH}{\overset{\|}{C}}HCH_2CH_2NH_2$
Tobramicina	$-NH_2$	$-NH_2$	$-H$	$-H$

Fig. XVII.9. Structurile chimice ale aminoglicozidelor din familia kanamicinei

8.1.4. Farmacotoxicologie

Sunt antibiotice cu *indice terapeutic mic*, cu concentrația plasmatică eficace terapeutic apropiată de cea toxică.

Principalele reacții adverse sunt oto- și nefrotoxicitatea.

Ototoxicitatea se manifestă prin leziuni cohleare și vestibulare. Aminoglicozidele realizează concentrații mari în perilimfa din urechea internă (T1/2 lung, 10-18 ore), producând distrugerea celulelor senzoriale și degenerescența retrogradă a nervului acustic. Efectul este diferențiat, astfel că amikacina și kanamicina produc mai ales tulburări cohleare, iar streptomicina și gentamicina produc mai ales tulburări vestibulare. Tobramicina produce atât tulburări cohleare cât și vestibulare.

Netilmicina are cel mai redus efect ototoxic.

Ototoxicitatea este favorizată de folosirea unor doze mari, tratament prelungit, vârstă înaintată, scăderea volumului intravascular: șoc, deshidratare, febră prelungită, tratament cu diuretice.

Leziunile cohleare se manifestă prin tinitus, senzaţie de înfundare a urechilor, urmate de surditate.

Leziunile vestibulare se manifestă prin: cefalee, greaţă, vomă, tulburări de echilibru, nistagmus, urmate după 1-2 săptămâni de ataxie. Fenomenele pot fi ireversibile.

Nefrotoxicitatea apare datorită acumulării aminoglicozidelor în parenchimul renal (T1/2 = 35-200 ore) şi depinde de concentraţie. Este favorizată de prezenţa leziunilor renale, vârstă înaintata, scăderea volumului intravascular, asocierea cu alte medicamente nefrotoxice: vancomicină, cefalotină, amfotericină B, ciclosporină, cisplatină. Amikacina şi netilmicina au cea mai mică nefrotoxicitate.

Scad filtrarea glomerulară prin inhibiţia unei fosfolipaze implicată în sinteza prostaglandinelor vasodilatatoare. Se instalează astfel un deficit de prostaglandine, creşterea angiotensinei II, care produce vasoconstricţie, şi scăderea filtrării glomerulare. Afectează celulele tubulare proximale deoarece se acumulează în lizozomi care se măresc şi se rup. Datorită fenomenelor de fosfolipidoiză mitocondriile sunt lizate iar celulele mor. De regulă fenomenul este ireversibil.

Produc bloc neuromuscular cu relaxarea musculaturii scheletice (posibil până la apnee) prin inhibarea eliberării acetilcolinei din terminaţiile presinaptice. Efectul este potenţat de hipocalcemia marcată, asocierea cu curarizante, în prezenţa miasteniei gravis.

Reacţii alergice se produc cu frecvenţă redusă şi se manifestă prin eozinofilie, erupţii cutanate, febră.

8.1.5. Interacţiuni medicamentoase

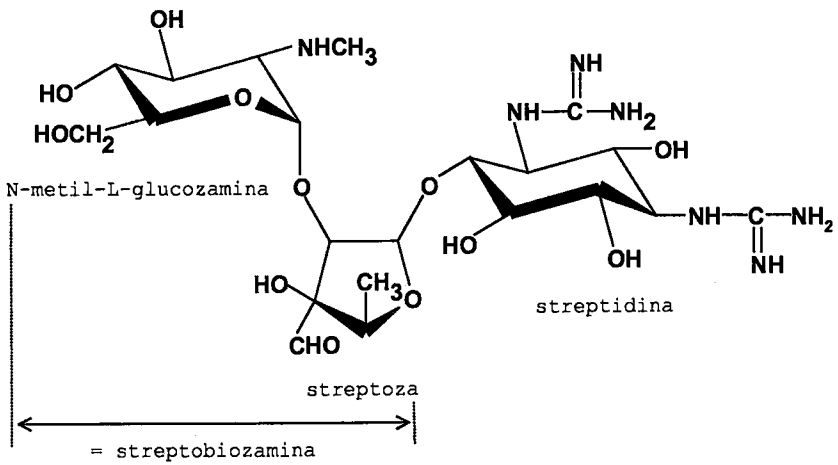
- Cresc ototoxicitatea aminoglicozidelor: diureticele de ansă (furosemid, acid etacrinic, bumetanid), cisplatin.
- Cresc nefrotoxicitatea aminoglicozidelor: cefalosporine, polimixine, cisplatin, amfotericina B, furosemid.
- Cresc intensitatea blocului neuromuscular produs de aminoglicozide: curarizante, anestezice generale, miorelaxante centrale, sulfat de magneziu.
- Penicilinele inactivează aminoglicozidele „in vitro". Acest efect poate apărea şi „in vivo", în cazul asocierii aminoglicozidelor cu carbenicilina sau ticarcilina (antibiotice antipseudomonas), mai ales în prezenţa insuficienţei renale.

8.1.6. Farmacoterapie

Sunt antibiotice indicate în infecţii grave cu bacili gram negativ aerobi sensibili (inclusiv în meningite), rezistenţi la alte antibiotice mai puţin toxice.

Se folosesc frecvent asociate cu alte antibiotice pentru lărgirea specrului antimicrobian şi pentru efectul sinergic:

- în infecţii grave cu Pseudomonas se asociază cu carbenicilina sau cu alte peniciline sau cefalosporine active pe acest germen;
- în infecţii cu enerococ se asociază cu benzilpenicilina, ampicilina sau vancomicina;
- în infecţii grave cu stafilococi penicilinazo pozitiv se asociază cu oxacilina;
- în infecţii grave cu Klebsiella şi infecţii pneumococice nosocomiale se asociază cu o cefalosporină;
- în infecţii cu Bacteroides fragilis se asociază cu cloramfenicol, clindamicină, ticarcilină, metronidazol.



Streptomicina

Fig. XVII.10. Structura chimică a antibioticului aminoglicozidic streptomicina

8.2. AMINOGLICOZIDE DIN GENERAŢIA I

STREPTOMICINA

Fcin.:

Absorbţie digestivă redusă cu eliminare integrală prin scaun după administrare orală.

Difuziune redusă în ţesuturi şi LCR. După administrarea i.m. concentraţiile sanguine active se menţin 8-12 ore.

Traversează placenta, realizând la făt concentraţii de 50% faţă de concentraţia mamei. Legarea de proteinele plasmatice se face în procent mic (aprox. 30 %).

După administrare i.m. se elimină renal, în formă activă, realizând concentraţii mai mari decât în sânge (500 mcg/ml).

T1/2 este 2-4 ore la adulţi normali, dar creşte în insuficienţă renală (la un clearence al creatininei de 10 mg/ml, T1/2 poate ajunge la 52-120 ore). T1/2 la nou-născuţi şi prematuri este aproximativ 7 ore.

Fdin.:

Spectrul antimicrobian cuprinde:

- bacili gram negativ: Klebsiella, Salmonella, Shigella, Haemophilus influenzae, Brucella, Pasteurella;
- bacilul Koch uman;
- coci gram pozitiv: stafilococi;
- coci gram negativ: meningococi.

Streptococii sunt în mare parte rezistenţi, dar asocierea cu penicilină este sinergică pe enterococi şi S. viridans.

Rezistenţa bacteriană se instaleată lent pentru bacilul Koch (30-60 zile) şi rapid pentru E. coli (3-4 zile).

Rezistenţa pentru bacilul Koch poate fi întârziată prin asocierea cu alte chimioterapice.

Ftox.:

Toxicitatea sistemică este relativ mare, şi este dependentă de durata tratamentului, doza zilnică, calea de administrare, factori individuali.

- SNC: lezarea perechi a 8-a de nervi cranieni cu tulburări vestibulare: ameţeli, tulburări de echilibru, frecvente la vârsnici şi renali (pot fi reversibile în 10-18 luni de la oprirea administrării sau pot fi definitive), tulburări auditive (pierderea acuităţii auditive).
- Rinichi: nefrotoxicitate redusă.
- Reacţii alergice: erupţii cutanate însoţite uneori de febră, prurit, eozinofilie.
- Ochi: scotoame prin afectarea nervului optic.

Fter.:

Este indicată în principal în tratamentul tuberculozei în asociaţii polichimioterapice.

În infecţii cu ceilalţi germeni sensibili are utilizare limitată datorată reacţiilor adverse.

Fgraf.:

La adulţi cu funcţie renală normală, se administrează următoarele doze:

- tularemie i.m. 1-2 g/zi timp de o săptămână;
- bruceloză (forme grave) 2 g/zi, 2-3 săpămâni (asociată cu tetraciclina);
- endocardita bacteriană cu enterococi în asociere cu penicilina;
- pestă 4 g/zi primele 2 zile, apoi 1 g/zi timp de o săptămână.

La copii şi sugari, se administreză 10-50 mg/kg/zi fără a depăşi 1g/zi.

KANAMICINA

Fcin.:

Proprietăţile farmacocinetice sunt asemănătoare gentamicinei.

Fdin.:

Spectrul antimicrobian cuprinde:

- bacili gram negativ: E.coli, Salmonella, Shigela, Proteus, Klebsiella, Aerobacter;
- coci gram pozitiv: streptococ;
- bacil tuberculos.

Este ineficace pe Pseudomonas, pneumococ, streptococ piogen şi viridans, Enterococ, anaerobi.

Ftox.:

Produce ototoxicitate până la surditate ireversibilă, tulburări de echilibru.

Nefrotoxicitatea se manifestă cu tulburări glomerulare şi tubulare (tratamentul nu trebuie să depăşească 7-10 zile şi 10-15 g/tratament).

Are acţiune curarizantă.

După administrare orală poate produce greţuri, colită, sindrom de malabsorbţie.

Fter.:

Este indicată în infecţii grave cu stafilococ (bronhopneumonie, abces pulmonar, endocardită, septicemie), infecţii cu bacili gram negativ.

Oral este utilizată pentru pregătirea intervenţiilor pe colon.

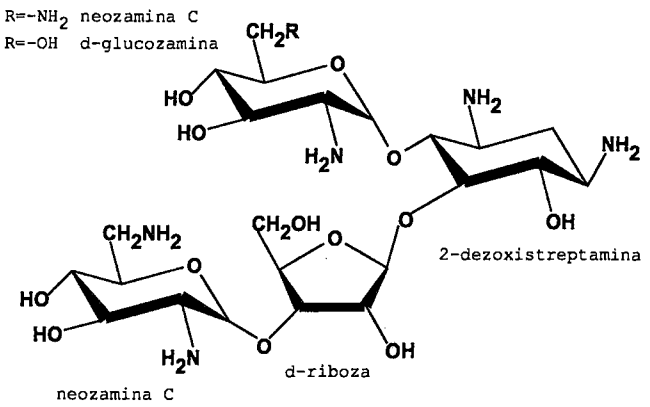
Local pentru profilaxia şi tratamentul infecţiilor oculare.

Fgraf.:

Adult, i.m.: 15 mg/kg/zi fracţionat la 8-12 ore. Nu se depăşesc 1,5 g/24 ore şi 15 g/cură.

Nou-născut: 7,5 mg/kg fracţionat în 2-4 doze.

Sugar: 5-15 mg/kg/zi fracţionat în 2-4 doze.



Neomicina C: R = -NH_2
Paromomicina II: R = -OH

Fig. XVII.11. Structurile chimice ale aminoglicozidelor din familia neomicinei

NEOMICINA

Fcin.:

Absorbţie orală redusă, cu acţiune limitată la nivel intestinal.

Fdin.:

Spectrul antimicrobian este asemănător streptomicinei.

Ftox.:

Are ototoxicitatea şi nefrotoxicitate mare, care nu permit administrarea sistemică.

La folosire locală produce reacţii alergice manifestate prin erupţii pruriginoase.

Administrată oral în tratamente prelungite poate duce la apariţia unui sindrom de malabsorbţie intestinală.

Fter.:

Este utilizată în infecţii digestive cu germeni sensibili, pentru pregătirea intervenţiilor pe colon, comă hepatică (datorită reducerii florei intestinale micşorează producerea de amoniac).

Local în piodermite, impetigo, furuncule, eczeme infectate, arsuri şi plăgi infectate. Preparatele de uz topic asociază neomicină, bacitracină şi polimixină B sulfat.

Fgraf.:

Infecţii digestive la adult 1-2 g/zi, la copii 50 mg/kg/zi fracţionat la 6 ore. Pentru pregătirea preoperatorie pe colon 4 g/zi timp de 2-3 zile. Coma hepatică: 4-8 g/zi.

Local pe piele sub formă de unguente, pulberi, sprayuri cu neomicină 0,5-1%. În oftalmologie pentru tratamentul conjunctivitei, blefaritei, infecţiilor postoperatorii şi posttraumatice, colir 0,5%.

SPECTINOMICINA

Fcin.:

Nu se absoarbe după administrare orală. Administrată i.m. în doză de 2 g realizează o concentraţie plasmatică de 100 mcg/ml.

Eliminarea se face renal, în proporţie de 75%, netransformată.

Fdin.:

Spectrul antimicrobian cuprinde germeni gram pozitiv şi gram negativ pe care acţionează bacteriostatic. Rezistenţa germenilor se instalează rapid.

Ftox.:

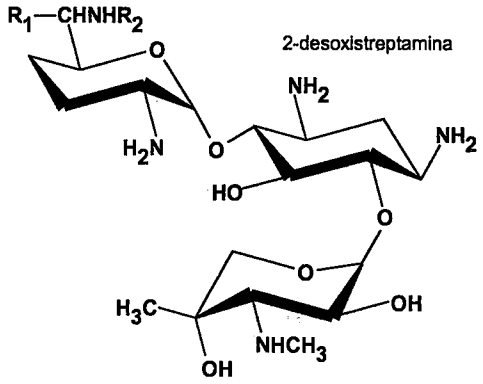
Produce: ameţeli, erupţii cutanate, urticarie, febră, frison. La administrare i.m. poate produce iritaţie locală.

Fter.:

Este utilizată exclusiv în tratamentul gonoreei la bolnavi alergici la penicilină şi în cazul gonococilor penicilinazo- pozitiv.

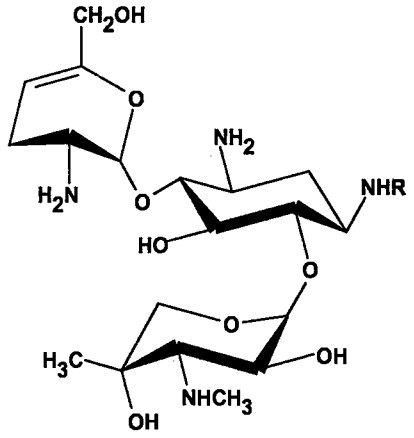
Fgraf.:

Gonoree: 2 g, o injecţie i.m.



garozamina

Gentamicina C_1: $R_1 = R_2 = -CH_3$
Gentamicina C_2: $R_1 = CH_3$; $R_2 = -H$
Gentamicina C_{1a}: $R_1 = R_2 = -H$



garozamina

Sisomicina: R = -H
Netilmicina: $R = -C_2H_5$

Fig. XVII.12. Structurile chimice ale aminoglicozidelor din familia gentamicinei

8.3. AMINOGLICOZIDE DIN GENERAŢIA II

GENTAMICINA

Fcin.:

Absorbţia din tubul digestiv este neglijabilă. După administrare i.m. realizează concentraţii plasmatice eficace în 60-90 minute. Circulă în sânge nelegată de proteinele plasmatice. Concentraţia activă se menţine 8 ore. Concentraţiile plasmatice necesare pentru apariţia efectului terapeutic sunt de 4-9 mcg/ml. Concentraţia cu risc toxic mare este de 12 mcg/ml. T1/2 este variabil: adulţi normali 1-4 ore; în insuficienţă renală creşte în funcţie de clearence-ul creatininei; în anurie T1/2 este aproximativ 70 ore.

Eliminarea se face renal prin filtrare glomerulară, nemodificată. Concentraţiile urinare active sunt de 50-100 ori mai mari decât cele serice. În insuficienţa renală se produce cumularea.

Fdin.:

Spectrul antimicrobian cuprinde:

- bacili gram negativ: Serratia, Proteus, Pseudomonas, Klebsiella, E. coli, Enterobacter;
- coci gram pozitiv: stafilococi (stafilococii rezistenţi la meticilină sunt rezistenţi şi la gentamicină) – efect moderat;

Rezistenţa bacteriană este mediată plasmidic şi se instalează prin apariţia unor enzime care inactivează antibioticul; a crescut foarte mult în condiţii de spitalizare, mai ales pentru bacilii gram negativ.

Ftox.:

Este ototoxică, producând mai ales tulburări vestibulare, şi nefrotoxică (cu frecvenţă 2-10%). Pentru evitarea acestor fenomene este recomandat să nu se depăşească concentraţiile maxime de 10-12 mcg/ml, iar cele minime (dinaintea administrării dozei următoare) de 2 mcg/ml; evitarea asocierii cu alte medicamente oto- sau nefrotoxice; monitorizarea funcţiei renale, auditive şi vestibulare.

Fter.:

Este indicată în infecţii grave cu germeni gram negativ sensibili (bronhopulmonare, urinare, meningite, digestive, hepatobiliare, ale oaselor, arsuri infectate). În infecţii urinare se alcalinizează urina (pH>7), pentru a creşte şi eficacitatea.

Se asociază cu carbenicilina în infecţii cu Pseudomonas; ampicilina în infecţii cu colibacil sau Proteus; cefalosporine în infecţii cu Klebsiella; benzilpenicilina sau ampicilina în endocardita cu enterococi rezistenţi la streptomicină.

În arsuri infectate se foloseşte pe cale sistemică şi topic.

În meningite cu bacili gram negativ sensibili se administrează sistemic şi pe cale intrarahidiană.

Fgraf.:

La adult se administrează i.m. şi i.v., perfuzie lentă (10-30 min.). Doza pentru o dată este 80 mg la 12 ore, iar în cazuri grave 80 mg la 8 ore (2 – 3 mg/kg corp/zi), timp de 7-10 zile. În infecţii sistemice grave se poate creşte doza până la 6 mg/kg/zi, împărţite în 3 – 4 prize, timp de 2 – 3 zile.

La bolnavi cu *insuficienţă renală*, posologia se adaptează (după Stroescu V., 2001), în funcţie de clearence-ul creatininei, prin mărirea intervalului dintre doze :

- clearence creatinină 70 ml/ min – administrare la 12 ore;
- clearence creatinină 10 – 30 ml/ min – administrare la 24 ore;
- clearence creatinină 5 – 10 ml/ min – administrare la 48 ore;

Calculul intervalului dintre doze se poate face şi conform formulei :

Exemplu: pentru o creatininemie de *3 mg/100ml.*

Intervalul dintre doze se calculează $\tau = 8$ x creatininemia (g/100ml)

T = 8 (ore) x 3 (mg/100ml) = 24 ore

O altă modalitate de adaptare a posologiei, este aceea de a menține intervalul dintre doze obișnuit, dar de a reduce doza, astfel:

Doza zilnică totală este de 300 mg, împărțită în 3 prize.

Doza calculată în insuficiența renală din cadrul acestui exemplu, se poate determina după formula:

$D_{menținere}$= Doza normală / Clearence creatinină

$D_{menținere}$ = 300 : 3 = 100 mg, împărțite în trei prize zilnice (administrate la interval de 8 ore).

Durata totală a tratamentului în insuficiență renală nu trebuie să depășească 6 zile (se recomandă utilizarea altui antbiotic dacă nu se rezolvă infecția după acest interval).

Dozele recomandate la copii cu funcție renală normală sunt :

- nou-născut (1-10 zile) 2 mg/kg la 12 ore; se poate crește la 3 mg/kg la 12 ore sub controlul nivelului plasmatic;
- sugar 1,5 mg/kg la 8 ore (se poate crește la 2 mg/kg la 8 ore);

La bolnavi cu meningită pe lângă administrarea sistemică se administrează intrarahidian 4 mg o dată.

Local, pe piele: unguent sau cremă 0,1%; în sacul conjunctival, unguent oftalmic 0,3%.

Local, în infecții osoase se poate folosi sub formă de perle (30 – 60 de perle, montate pe un fir metalic).

TOBRAMICINA

Fdin.:

Spectrul antimicrobian este asemănător gentamicinei, dar cu activitate mai intensă pe Pseudomonas și Serratia și mai redusă pe ceilalți germeni gram negativ. Efectul este sinergic cu ampicilina sau benzipenicilina pe enterococ.

Rezistența pote fi încrucișată cu gentamicina.

Ftox.:

Asemănător gentamicinei, dar cu nefrotoxicitate mai redusă.

Fgraf.:

Se adminstrează i.m. sau i.v., perfuzie, doza la adult fiind 3-5 mg/kg/zi, împărțită în 3 prize, în infecții sistemice cu germeni sensibili.

Pentru efect local, în infecții ale ochiului cu bacterii sensibile, se utilizează sub formă de soluție oftalmică 0,3%, sau unguent oftalmic 0,3%.

8.4. AMINOGLICOZIDE DIN GENERAȚIA III

AMIKACINA

Fdin.:

Derivat semisintetic al kanamicinei eficace pe multe tulpini de enterobacteriacee rezistente la gentamicină și tobramicină deoarece are molecula invulnerabilă la adenilază, fosforilază și o parte din acetilazele bacteriene. Potențialul de dezvoltare al rezistenței este redus.

Spectrul antimicrobian cuprinde bacili gram negativ: Proteus, Pseudomonas, Serratia, Enterobacter; Miobacterii, Nocardia.

Ftox.:

Ototoxicitatea este mare, producând mai ales leziuni cohleare; nefrotoxicitatea este redusă.

Fter.:

Se folosește în infecții cu bacili gram negativ rezistenți la gentamicină și tobramicină; ca tratament empiric în infecțiile nosocomiale.

Se asociază cu chimioterapice specifice în infecții cu M. tuberculosis, M. avium, M. fortuitum și în nocardioză.

Fgraf.:

Adult (cu funcție renală normală), se administrează i.m., sau i.v. lent sau perfuzie. Doza zilnică este 15 mg/kg/zi la 8-12 ore. Nu se depășesc 1,5 g/zi, iar durata tratamentului nu trebuie să depășească 7 – 10 zile. În timpul tratamentului se face controlul funcției renale și auditive. Se reduc dozele în insuficiența renală, sau se crește intervalul dintre administrări.

Nou-născut, doza inițială 10 mg/kg, apoi 7,5 mg/kg la 12 ore.

NETILMICINA

Este un derivat semisintetic al sisomicinei cu spectru antibacterian larg.

Are proprietăți asemănătoare gentamicinei cu deosebirea că este rezistentă la adenilare și acetilare, fiind activă pe tulpinile rezistente la gentamicină și tobramicină.

Este mai puțin oto- și nefrotoxică decât alte aminoglicozide.

Fgraf.:

Administrarea se face oral (aceleași doze ca și gentamicina), în infecții nosocomiale cu germeni gram negativ și infecții ale bolnavilor imunocompromiși.

Local, se utilizează în infecții cu germeni sensibili, ale ochiului și anexelor sale, ca soluție oftalmică 0,3%.

ISEPAMICINA

Fdin.:

Derivat al gentamicinei rezistent la majoritatea enzimelor bacteriene inactivatoare pentru aminoglicozide.

Spectrul antibacterian cuprinde:

- coci gram pozitiv: stafilococi meticilino sensibili;
- bacili gram negativ: H. influenzae, L. monocytogenes, Campylobacter, Salmonella, Shigella, E.coli, Proteus mirabilis și P. vulgaris, Yersinia.

Fter.:

Este indicată în infecții urinare cu bacili gram negativ. Se asociază cu alte antibiotice în infecții grave: septicemii, infecții respiratorii, abdominale.

Fgraf.:

Administrarea se face i.m., sau în perfuzie lentă i.v., în doză de 15 mg/kg/zi, fracționate în 2 prize.

9. GLICOPEPTIDIE

Reprezentanți: ***vancomicina, teicoplanina***

VANCOMICINA

Fcin.:

Se absoarbe limitat din intestin și se elimină prin scaun după administrare orală. După administrare i.v (500 mg), nivelul plasmatic este maxim după 1-2 ore (6-10 mcg/ml).

Legarea de proteinele plasmatice este redusă (aproximativ 30%). T1/2 este variabil în funcție de vârstă, fiind 5-6 ore la adult, 2-3 ore la copii, aproximativ 4 ore la sugari și 5-10 ore la nou-născuți. Are distribuție largă în țesuturi cu realizarea de concentrații eficace în plămâni, inimă, rinichi, oase și în lichidele biologice: pleural, peritoneal, pericardic și sinovial.

Difuziunea este redusă în umoarea apoasă şi lichidul cefalorahidian (concentraţiile sunt ineficace terapeutic şi în meningite).

Eliminarea după administrare sistemică se face prin urină, în proporţie mare în formă neschimbată (79%), prin filtrare glomerulară. În insuficienţă renală T1/2 poate creşte până la 7 zile.

Fdin.:

Mecanismul acţiunii antibacteriene este bactericid prin inhibarea consolidării peretelui celulelor bacteriene. Inhibă şi sinteza ARN citoplasmatic.

Spectrul antibacterian cuprinde:

- bacterii gram pozitiv aerobe: stafilococi (inclusiv cei rezistenţi la meticilină), streptococi, enterococi, pneumococi, Corynebacterium, Listeria, Clostridium.

Rezistenţa poate fi primară sau dobândită pentru enterococi şi stafilococi. Enterococii pot fi slab rezistenţi (tulpini Van B) sau foarte rezistenţi (tulpini Van A). Rezistenţa mare este mediată plasmidic, este transferabilă şi se poate instala pentru vancomicină, teicoplanină (încrucişat), dar şi pentru peniciline şi aminoglicozide.

Rezistenţa slabă, mediată numai cromozomial, este indusă numai pentru vancomicină.

Ftox.:

Are efect ototoxic, ireversibil numai la doze mari (concentraţii plasmatice ce depăşesc 40 mcg/ml).

Nefrotoxicitate la doze mari. Se recomandă controlul funcţiei renale la bolnavi cu insuficienţă renală şi la vârsnici.

La administrare injectabilă rapidă sau în soluţie concentrată poate produce reacţie anafilactoidă trecătoare caracteristică „sindrom om roşu" („red man" sau „red neck" syndrome).

Soluţiile insuficient diluate pot produce flebită locală. Nu se administrează i.m. datorită acţiunii iritante.

Alte reacţii adverse rar semnalate: anemie, neutropenie, trombocitopenie reversibile; febră medicamentoasă, erupţii cutanate, reacţii anafilactice, stop cardiac.

Fter.:

Antibiotic de rezervă utilizat în:

- infecţii cu stafilococi rezistenţi la meticilină;
- infecţii cu pneumococi rezistenţi la peniciline şi cefalosporine;
- endocardite date de streptococi (în endocardita cu Streptococ viridans este alternativă a penicilinei la bolnavi alergici), enterococi (se asociază cu o aminoglicozidă) şi stafilococi;
- antibiotic de alternativă în infecţii grave cu bacterii gram pozitiv, la bolnavi cu alergie la AB betalactamice;
- profilactic în cadrul intervenţiilor cardiovasculare sau ortopedice pentru implante protetice, pentru prevenirea infecţiilor cu S. epidermidis sau S. aureus, rezistenţi la meticilină. Se asociază cu o aminoglicozidă cu scopul extinderi spectrului pe bacili gram negativ şi potenţării efectului vancomicinei pe enterococi;
- oral la bolnavi cu diaree şi colită produse de C. difficile.

Fgraf.:

Adult, i.v. 1-2 g/zi fracţionat la 6 sau 12 ore (perfuzie, dizolvată în soluţie de glucoză sau soluţie salină izotonă în decurs de 60 min.).

În insuficienţă renală, intervalul dintre doze se stabileşte în funcţie de valoarea creatininei (la o creatininemie de 1,5-5 mg/100ml se administrează 1g la 36 de ore; peste 5 mg/100ml 1g la 10-14 zile), cu monitorizarea plasmatică a vancomicinei.

Copii, i.v.: 25-40 mg/kg/zi; sugari: 15-30 mg/kg/zi.

În meningite se asociază administrării sistemice şi administrarea intrarahidiană: 3-5 mg/zi.

Pentru efectul local în infecţii digestive se administrează oral, 125-500 mg la 6 ore.

Nu se administrează i.m. deoarece este iritantă pentru ţesuturi.

TEICOPLANINA

Fcin.:

Nu se absoarbe după administrare orală. După administrare i.m. are biodisponibilitate 90%. Volumul de distribuţie este mare, cu concentraţii terapeutice în oase, ficat, pancreas, bilă, peritoneu. Nu difuzează prin meningele neinflamat. Se leagă în proporţie mare de proteinele plasmatice, aproximativ 90 %. T1/2 este aproximativ 47 ore. Epurarea se face predominant renal.

Fdin.:

Spectrul antimicrobian şi mecanismul de acţiune este similar vancomicinei.

Ftox.:

Reacţiile adverse au intensitate şi frecvenţă mai mică decât ale vancomicinei.

Fter.:

Aceleaşi indicaţii cu vancomicina

Fgraf.:

Se administrează i.v. (în bolus în decurs de 5 minute) sau i.m.

În infecţii moderate, doza de atac este de 400 mg la 12 h, iar doza de menţinere 200-400 mg o dată/zi. În infecţii grave (endocardită, osteomielită), doza de atac este 400-800 mg la 12 h, iar doza de menţinere 400 mg o dată/zi.

La bolnavi cu insuficienţă renală se reduce doza la 1/2 sau1/3 în funcţie de clearence-ul creatininei. Se poate folosi în acest caz şi schema de tratament cu administrarea unei doze de atac, urmată de administrarea dozei de menţinere la 2-3 zile.

Oral, în infecţii cu C. difficile, dozele sunt variabile: 200 mg x 2/zi sau 500 mg x 4/zi.

10. ANTIBIOTICE CU SPECTRU LARG

În această grupă se încadrează două tipuri de substanţe : tetracicline şi amfenicoli. În prezent utilizarea lor este limitată, datorită reacţiilor adverse şi instalării rezistenţei germenilor.

10.1. TETRACICLINE

Antibiotice produse de diferite specii de Streptomyces, cu nucleu policiclic naftacencarboxamidic.

10.1.1. Baze farmacologice

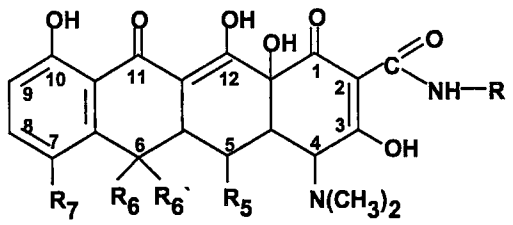
10.1.1.1. Clasificare

a) după origine:

- *substanţe naturale* (produse de specii de Streptomyces) – tetraciclina;
- *substanţe de sinteză*:
  - administrate oral - semiretard (durată 12 ore): metacilina, minociclina;
    - retard (durată 24 ore): doxiciclina;
  - administrate injectabil: rolitetraciclina.

b) după generaţii:

- *generaţia I*: tetraciclina, clortetraciclina, oxitetraciclina, demeclociclina;
- *generaţia all-a*: doxiciclina, minociclina.



Denumirea	R	R_5	R_6	R_6`	R_7
Generaţia I					
Clortetraciclina	—H	—H	$-CH_3$	—OH	—Cl
Demeclociclina	—H	—H	—H	—OH	—Cl
Metaciclina	—H	—OH	$=CH_2$	—H	—H
Oxitetraciclina	—H	—OH	$-CH_3$	—OH	—H
Rolitetraciclina	$-H_2C-N$	—H	$-CH_3$	—OH	—H
Tetraciclina	—H	—H	$-CH_3$	—OH	—H
Generaţia a II-a					
Doxiciclina	—H	—OH	$-CH_3$	—H	—H
Minociclina	—H	—H	—H	—H	$-N(CH_3)_2$

Fig. XVII.13. Structurile chimice ale unor tetracicline

10.1.1.2. Farmacocinetică

Profilul farmacocinetic al tetraciclinelor este diferit în funcţie de generaţia din care fac parte. Astfel, tetraciclinale din generaţia a-II-a (doxiciclina, minociclina) sunt mai lipofile, ceea ce le conferă avantaj din punct de vedere al biodisponibilităţii, distribuţiei în ţesuturi şi eliminării.

Absorbţia tetraciclinelor se face în stomac şi duoden. Biodisponibilitatea tetraciclinei după administrare orală este mai mică de 80%, iar a doxiciclinei şi minociclinei este de 90-100%.

Alimentele (mai ales lactatele), medicamentele antiacide cu Ca, Mg, Al, ferul, formează chelaţi mai ales cu tetraciclinele din prima generaţie şi scad biodisponibilitatea orală a acestora.

T1/2 plasmatic este 10-11 ore pentru tetraciclină şi 12-22 ore pentru doxiciclină.

Legarea de proteinele plasmatice este medie la tetraciclină (aprox. 65%) şi mare la doxicilină (peste 80%).

Difuziunea în ţesuturi este bună pentru tetraciclinele din generaţia a-II-a (doxicilina, minociclina), datorită liposolubilităţii crescute, realizând astfel concentraţii mari în plămâni, spută, salivă, bilă, organe genitale feminine şi prostată.

În lichidul cefalorahidian numai minociclina realizează concentraţii active. Trec bariera placentară şi în laptele matern.

Tetraciclinele se acumulează în oase şi dinţi.

Eliminarea tetraciclinelor după administrare orală se face prin scaun şi urină. Astfel, tetraciclina se elimină prin scaun aprox. 40% (de aceea deprimă intens flora intestinală) şi renal aprox. 60% prin filtrare glomerulară în formă activă (insuficienţa renală determină fenomene de cumulare şi îi creşte toxicitatea). Doxicilina se elimină sub formă de chelaţi inactivi, deprimând mai puţin flora intestinală; nu se acumulează în insuficienţa hepatică şi renală.

Minociclina se metabolizează intens (concentraţia în ficat este de 12 ori mai mare decât în plasmă, iar în bilă de 30 de ori mai mare), dar nu se acumulează în insuficienţa hepatică.

10.1.1.3. Farmacodinamie

Mecanismul de acţiune este bacteriostatic, prin legarea specifică de subunităţile ribozomale 30S, cu împiedicarea sintezei proteice bacteriene.

Spectrul antimicrobian este larg şi cuprinde:
- coci gram pozitiv: streptococi, stafilococi, pneumococi;
- coci gram negativ: gonococ, meningococ;
- bacili gram pozitiv: B. anthracis, Listeria;
- bacili gram negativ: Brucella, Vibrio cholerae, Yersinia, Francisella tularensis, Legionella, unele tulpini de E. coli, Klebsiella, Enterobacter, H. influenzae, Proteus;
- spirochete: Treponema palidum, Leptospira.

Rezistenţa bacteriană se instalează lent şi este mediată plasmidic (mai ales pentru tetraciclinele din prima generaţie). Apare prin incapacitatea sistemului transportor activ de a transporta tetraciclinele în interiorul celulei microbiene, sau prin scăderea permeabilităţii membranare.

Tulpinile devenite rezistente (relativ frecvent): Pseudomonas, Proteus, bacili coliformi, pneumococi, streptococ piogen, gonococi, Bacteroides.

10.1.1.4. Farmacotoxicologie

Reacţiile adverse produse de tetracicline sunt:

- la nivelul aparatului digestiv:
  - iritaţie gastrică şi intestinală, greaţă, vomă, pirozis, dureri epigastrice (frecvent pentru oxiteraciclină şi doxiciclină);
  - mai rar ulcere esofagiene; pentru evitarea acestui fenomen se administrează cu multă apă şi se evită administrarea înainte de culcare;
  - disbacterioză intestinală prin favorizarea dezvoltării infecţiilor enterice cu Candida, fenomen frecvent pentru tetraciclinele din prima generaţie;
  - stomatită, rectită, iritaţie perianală complicată cu suprainfecţii şi hipovitaminoză.
- la nivel hepatic: pot produce infiltrarea grasă a ficatului (la doze mari mai ales în administrare parenterală); efectul toxic hepatic este favorizat de insuficienţa renală, coexistenţa altor boli hepatice, malnutriţie, sarcină;
- la nivel renal:
  - afectarea toxică a rinichiului cu degenerescenţa grasă a celulelor tubulare;
  - diabet insipid nefrogen rezistent la vasopresină (frecvent pentru demeclocilină);
  - preparatele cu termen de valabilitate depăşit produc o tubulopatie proximală de tip sindrom Fanconi, manifestat prin poliurie, polidipsie, proteinurie, aminoacidurie, glicozurie, acidoză, greţuri, vărsături;
- fotosensibilizare;
- la nivel de oase şi dinţi: se acumulează şi formează chelaţi de tetraciclină cu ortofosfat de calciu. Se produce colorarea în brun a dinţilor cu hipoplazia smalţului dentar. Acest

fenomen afectează dentiția de lapte dacă se administrează tetracicline în a doua jumătate a sarcinii şi dentiția definitivă dacă se administrează la copii până la 8 ani. Prin depunerea în oase pot produce înhibarea creşterii copiilor, fenomen ireversibil în condițiile administrării de doze mari, timp îndelungat;

- la nivel SNC: minociclina poate produce frecvent reacții toxice vestibulare manifestate prin greață şi vertij;
- flebită locală la administrare i.v. (mai ales tetraciclinele din prima generație).

10.1.1.5. Farmacoepidemiologie

Tetraciclinele sunt contraindicate:
- în insuficiență renală (excepție doxiciclina), deoarece se acumulează şi produc fenomene toxice;
- femei gravide;
- copii mai mici de 8 ani;
- este contraindicată asocierea tetracicline–peniciline, deoarece apare antagonism.

10.1.1.6. Interacțiuni medicamentoase

- Asocierea peniciline – tetracicline este **contraindicată,** deoarece tetraciclinele antagonizează efectul bactericid al penicilinelor prin împiedicarea înmulțirii germenilor.
- Tetraciclinele scad concentrația plasmatică a estrogenilor conjugați şi scad eficacitatea contraceptivelor.
- Cresc riscul insuficienței renale la asocierea cu metoxifluran.

10.1.2. Tetracicline de prima generație

TETRACICLINA

Fcin.:
Biodisponibilitate orală bună (77-80%), scăzută de asocierea cu alimente (mai ales produse lactate) şi medicamente care conțin calciu, magneziu şi fier, antiacide alcalinizante. T1/2 plasmatic este 6-12 ore la normali, creşte în insuficiența renală (la un clearence al creatininei de 10 ml/min, T1/2 devine 30-80 ore).

Difuziune în țesuturi mai mică decât tetraciclinele din generația a II-a. Realizează concentrații active (apropiate de cocentrațiile plasmatice) în lichidul peritoneal, pericardic, sinovial şi în secreția sinusului maxilar. În bilă concentrația atinsă este de 5-10 ori mai mare decât cea plasmatică. În sângele fetal realizează o concentrație de 60-75% față de cea maternă.

Se acumulează în țesutul reticuloendotelial, oase, dentină, smaltul dentar.

Eliminarea după administrarea orală se face prin scaun (20-50%) şi renal (30-60%).

Fdin.:
Spectrul antimicrobian este larg, specific grupei.

Ftox.:
Reacțiile adverse sunt cele specifice grupei.

Fter.:
- *Indicații de primă alegere* ale tetraciclinei sunt :
  - bruceloză;
  - holeră;
  - rickettsioze;
  - infecții cu Chlamydia;
  - pneumonii cu Mycoplasma.
- *Indicațiile de alternativă* ale tetraciclinei sunt :
  - tularemie;
  - gonoree;

  - amebiază intestinală;
  - actinomicoză;
  - acnee (doze mici administrate timp îndelungat).
- În infecții urinare are utilizare limitată, datorită numeroaselor tulpini de bacili gram negativ deveniți rezistenți; în exacerbările bronşitelor cronice are efect modest datorită tulpinilor de pneumococi deveniți rezistenți.

Fgraf.:
Adulți, oral 2-4 g/zi în 4 prize egale (la 6 ore). În gonococie urogenitală 2 g/zi în 4 prize orale timp de 5 zile, la bolnavi alergici la peniciline.

În infecții genitale cu Chlamidia trachomatis, durata tratamentului este de cel puțin 3 săptămâni.

La tineri, în acnee vulgară 1g/zi minimum 6 luni, sau 250 mg/zi x 4/zi, timp de 7 – 10 zile, apoi doza minimă eficace.

Copii, după apariția dentiției definitive, 25-50 mg/kg/zi în 4 prize egale.

Local, preparatele oftalmice (unguente, colire) de concentrație 0,5-1%.

Există preparate destinate administrării i.m. sau i.v., dar sunt rar folosite, deoarece sunt instabile şi iritante, cu risc de toxicitate hepatică crescut.

ROLITETRACICLINA

Fcin.:
Este un derivat al tetraciclinei, N-pirolidinometiltetraciclina, care este solubilă în apă la pH neutru, eliberând prin hidroliză tetraciclina.

Fdin., Ftox.: Asemănător tetraciclinei.

Fter. şi Fgraf.:
Este indicată exclusiv în infecții grave cu germeni sesibili. Dozele uzuale sunt 150 mg/12 ore i.m. sau 75 mg/24 ore i.v.

Poate fi administrată intrapleural, intraperitoneal, intraarticular, intravezical sau în cavitățile abceselor.

DEMECLOCICLINA

Fcin.:
Absorbție digestivă medie (60-65%), T1/2 este mai lung comparativ cu tetraciclina (16 ore). Eliminare nebiotransformată, predominant prin urină.

Fdin.: Similar tetraciclinei

Ftox.:
Reacțiile adverse sunt specifice grupei, dar cu o incidență a disbacteriozei intestinale redusă.

Frecvență mai mare de apariție a diabetului insipid (reversibil), deoarece împiedică acțiunea vasopresinei la nivelul tubilor renali.

Prezintă cel mai mare risc de reacții fototoxice dintre tetracicline.

Fter. şi Fgraf.:
Are indicațiile terapeutice ale tetraciclinei şi se administrează oral în doză de 300 mg la 12 ore.

10.1.3. Tetracicline de a doua generație

DOXICICLINA

Fcin.:
Absorbție orală crescută, peste 90%, cu biodisponibilitate puțin influențată de alimente, lapte, cationi bivalenți sau trivalenți. Fierul scade absorbția doxiciclinei.

După administrare orală în doză de 200 mg, realizează concentrația plasmatică maximă de 2-3 mcg/ml, după 2 ore; după administrare i.v., aceeaşi doză realizează o concentrație plasmatică de 2,5 mcg/ml după 30 minute.

Se leagă de proteinele plasmatice mai mult de 80%. T1/2 pentru doza unică este lung, cuprins între 12-18 ore, iar pentru dozele repetate depăşeşte 18 ore (aceasta permite administrarea a 1-2 doze/zi).

Are o liposolubilitate de 5 ori mai mare comparativ cu tetraciclina, de aceea are o distribuţie tisulară mult mai bună. Realizează concentraţii mai mari decât concentraţiile plasmatice, în ţesutul bronşic, pulmonar, secreţiile respiratorii, ovar, miometru, la nivel renal. Concentraţia în bilă este de 8-30 de ori mai mare decât în plasmă.

Excreţia se face renal, (70% din cantitatea filtrată glomerular se reabsoarbe tubular, ceea ce îi conferă caracter retard) şi prin retrodifuziune în colon cu formare de chelaţi inactivi care se elimină prin scaun. Datorită inactivităţii chelaţilor, nu deprimă flora bacteriană intestinală.

Epurarea ei nu este influenţată de insuficienţa funcţională a ficatului sau a rinichiului.

Fdin.:

Spectrul antimicrobian este asemănător tetraciclinei, cu deosebirile:

- cocii gram pozitiv: streptococi, pneumococi, stafilococi sunt sensibili la concentraţii mici de antibiotic, iar numărul tulpinilor rezistente este redus;
- bacili gram negativ aerobi, gonococi, Bacteroides fragilis – este mai activă decât tetraciclina.

Ftox.:

Reacţiile adverse sunt comune tetraciclinelor, cu deosebirile:

- disbacterioza şi suprainfecţiile intestinale sunt rare;
- reacţiile fototoxice sunt reduse comparativ cu demeclociclina. Nu se acumuleată în insuficienţa renală.

Interacţiuni:

- scad T1/2 al doxicilinei, cu 50%, inductorii enzimatici: fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, consumul cronic de alcool;
- produce efecte de tip disulfiram la asocierea cu alcool.

Fter.:

Este indicată în:

- episoadele acute ale bronşitelor cronice, deoarece este foarte activă pe stafilococ, pneumococ şi H. influenzae şi datorită concentraţiilor mari realizate în secreţiile bronşice;
- pneumonii atipice produse Mycoplasma;
- sinuzite (deoarece realizează concentraţii mari în secreţiile sinusale);
- infecţii pelvine produse de gonococi, E. coli şi alţi bacili gram negativ aerobi, Bacteroides fragilis, Chlamydia;
- prostatită cronică cu germani gram negativ sau Chlamydia;
- profilactic, o doză/zi pentru evitarea diareei călătorilor produse de E. coli.

Fgraf.:

Adult, oral 200 mg/zi o singură priză în prima zi, apoi 100 mg/zi o priză la 24 de ore. Copii (peste 7 ani) 4 mg/kg în prima zi (o singură priză), apoi 2 mg/kg (o priză) la 24 ore.

În cazurile grave se menţine doza iniţială mai multe zile.

Există preparate destinate administrării i.v.

MINOCICLINA

Fcin.:

Absorbţie completă din tubul digestiv, foarte puţin influenţată de alimente, lapte, cationi bivalenţi sau trivalenţi, cu excepţia fierului. T1/2 este aproximativ 18 ore.

Are liposolubilitate de 25 de ori mai mare comparativ cu tetraciclina, de aceea are difuziune foarte bună în ţesuturi. Realizează concentraţii mari în secreţiile traheobronşice, ţesutul pulmonar, secreţii sinuzale, amigdale, lichid prostatic. Realizează concentraţii de 30% comparativ cu cea plasmatică în LCR, când meningele este neinflamat. Realizează concentraţii de 12 ori mai mare în ţesutul hepatic şi de 30 ori mai mari în bilă comparativ cu cele plasmatice.

Intră în circuitul enterohepatic; renal se elimină în proporţie de 10% (T1/2 este crescut în insuficienţa renală).

Fdin.:

Spectrul antimicrobian este asemănător tetraciclinei

Ftox.:

Reacţiile adverse sunt comune tetraciclinelor, dar prezintă în plus:

- toxicitate vestibulară deoarece se acumulează în epiteliul nervos vestibular. Frecvent produce: greţuri, tinitus, ameţeli, tulburări de echilibru, vertij (fenomene reversibile). Poate produce la sugari bombarea fontanelei, iar la adulţi hipertensiune intracraniană;
- la administrare prelungită poate produce pigmentarea pielii, unghilor, a sclerei.

Fter.:

Este indicată în:

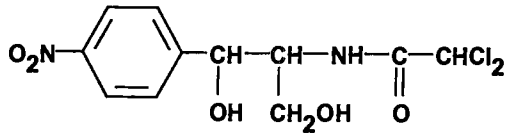
- infecţii stafilococice grave;
- pneumonii;
- infecţii cu anaerobi;
- infecţii ale SNC cu germeni sensibili;
- profilaxia infecţiilor meningococice;
- acnee rebelă (deoarece pătrunde în derm).

Fgraf.:

Adulţi, oral 200 mg iniţial, apoi 100 mg la 12 ore. Copii (peste 8 ani), iniţial 4 mg/kg apoi 2 mg/kg la 12 ore.

10.2. AMFENICOLI

În această grupă se încadrează substanţe naturale, cloramfenicol (produs de Streptomyces venezuelae) şi substanţe de sinteză, tiamfenicol, antibiotice clasice, care însă în prezent au utilizare terapeutică restrânsă din cauza reacţiilor adverse grave: deprimarea măduvei hematoformatoare ireversibil. Spectrul antibacterian este larg.



Cloramfenicol

Fig. XVII.14. Structura chimică a cloramfenicolului

CLORAMFENICOL

Fcin.:

Cloramfenicolul bază se absoarbe bine oral, având o biodisponibilitate variabilă 75-90%. Concentraţia plasmatică atinsă după administrarea unei doze unice de 500 mg este maximă după 2-3 ore, fiind de aproximatv 8-15 mcg/ml.

Cloromfenicolul palmitat administrat oral, atinge concentraţii plasmatice mai joase, iar concentraţia maximă se realizează mai lent, deoarece cloramfenicolul bază activ, se desface treptat prin hidroliză în intestin.

Cloramfenicolul sodiu succinat administrat i.v., atinge o concentraţie plasmatică maximă de 10-25 mcg/ml după 1-2 ore de la începutul perfuziei (pe măsura hidrolizei şi eliberării cloramfenicolului bază).

Concentraţiile active terapeutic sunt cuprinse între 10-25 mcg/ml. Peste 25 mcg/ml apar reacţiile adverse toxice.

Legarea de proteinele plasmatice medie (aprox. 50%). T1/2 este 1,5-5 ore la adulţi şi copii mai mari de o lună, 15-24 ore la prematuri.

Are liposolubilitate mare, cu difuziune bună şi rapidă în toate ţesuturile, inclusiv în lichidul cefalorahidian (realizează concentraţii de 30-50% faţă de cele plasmatice, atunci când meningele este neinflamat).

Traversează placenta, realizând la făt concentraţie egală cu cea maternă. Epurarea se face predominant prin metabolizare (glucuronoconjugare). Metabolitul inactiv se elimină renal prin secreţie tubulară.

O parte se elimină renal netransformat (5-35%), realizând concentraţii eficiente terapeutic.

Insuficienţa renală nu modifică semnificativ eliminarea antibioticului; insuficienţa hepatică duce la creşterea T1/2, a nivelului plasmatic activ şi toxic.

Fdin.:

Mecanismul de acţiune este bacteriostatic; prin fixare pe subunitatea 50S a ribozomilor bacterieni, inhibând sinteza proteică microbiană.

Spectrul antimicrobian este larg şi cuprinde:

- bacili gram negativ: E. coli, Klebsiella, Proteus, Enterobacter, Haemophilus influenzae, Salmonella, Brucella, Friedländer; Pseudomonas aeruginosa este rezistent.
- coci gram pozitiv; stafilococ auriu penicilinazosecretor;
- coci gram negativ: gonococ, menigococ;
- rickettsii.

Rezistenţa bacteriană se instalează lent. Poate apărea pentru:

- bacteriile gram negative (E. coli, H. influenzae); este mediată plasmidic şi este datorată unei acetiltransferaze constitutivă (antibioticul acetilat nu se poate fixa pe subunităţile ribozomale). Este transferabilă intra şi inter-specii şi are caracter multiplu (germenii rezistenţi la cloramfenicol devin rezistenţi şi la streptomicină, tetraciclină, sulfamide); rezistenţa poate apărea şi prin scăderea permeabilităţii membranei microorganismelor (Proteus, Klebsiella);
- bacteriile gram pozitive (Staphilococcus aureus), datorită prezenţei unei acetiltransferaze indusă de prezenţa antibioticului.

Ftox.:

Gravitatea reacţiilor adverse produse de cloramfenicol este mare, ceea ce îi restrânge utilizarea terapeutică :

- Reacţii adverse ***hematologice***:
  - deprimarea hematopoezei: anemie aplastică, leucopenie, agranulocitoză, trombocitopenie; manifestările clinice constau în hemoragii şi infecţii. Fenomenul este ireversibil şi poate apare în cursul tratamentului sau după încetarea lui la diferite intervale de timp. Este favorizat de cure prelungite şi repetate, fiind independent de doză. Mecanismul probabil este de natură idiosincrazică.
  - anemie (benignă), însoţită de leucopenie şi trombocitopenie; normalizarea tabloului sanguin se face la 1-3 săptămâni după oprirea tratamentului;
- reacţii adverse la nivelul ***aparatului digestiv***:
  - diaree, vărsături, dureri la defecaţie (doze mari, 2-3 g/zi);
  - hemoragii intestinale (la doze mari în tratamentul de atac al febrei tifoide);
  - enterita stafilococică severă manifestată prin diaree, hipotensiune cu tendinţă de colaps, şoc (apare după 3-5 zile de administrare a cloramfenicolului).
  - pe mucoase produce : glosite, stomatite, limbă neagră, anorectite; pot să apară şi după oprirea administrării şi sunt frecvente la subnutriţi, anemici, femei, copii.
- ***tulburări neuropsihice*** de ordin toxic: nevrită optică, confuzie mintală, delir.

Reacţiile adverse toxice (sunt dependente de doză, durata tratamentului, concentraţia plasmatică peste 25 mcg/ml). Fenomene toxice acute, de tip „sindrom cenuşiu" apar la concentraţii plasmatice 40-200 mcg/ml. Riscul este mare la nou-născuţi şi se manifestă prin anorexie, vomă, distensie abdominală, diaree cu scaune verzi, tahipnee, cianoză, colorarea cenuşie a pielii, letargie. Moartea survine la 3 zile după debutul simptomelor. Fenomenul este datorat deficitului de epurare hepatică prin glucuronoconjugare şi renală.

Interacţiuni:

- inductorii enzimatici ca fenobarbitalul cresc epurarea cloramfenicolului prin metabolizare;
- cloramfenicolul este inhibitor enzimatic şi creşte concentraţia plasmatică pentru anticoagulante cumarinice, fenitoina, sulfamide antidiabetice.

Contraindicaţii:

- nu este indicat în infecţii cu germeni sensibili la alte antibiotice şi chimioterapice;
- nu se fac serii repetate de tratament.

În cursul tratamentului se fac examene hematologice şi se opreşte administrarea la primele semne de deprimare medulară.

Fter.:

Este antibiotic de rezervă, utilizat în infecţii grave pentru care nu există altă alternativă terapeutică:

- febră tifoidă;
- meningite, laringotraheite (la copii), pneumonii (la adulţi) cu H. influenzae;
- abcese cerebrale (cu bacterii anaerobe);
- septicemii de origine abdominală (asociat cu amikacina);
- tifos exantematic, bruceloză, ca alternativă a tetraciclinelor;
- infecţii cu stafilococ penicilinazo-pozitiv.

Fgraf.:

Adulţi, oral 2-4 g/zi; copii 50-100 mg/kg/zi împărţit în 4 prize (administrare la 6 ore). Doza totală la adult (pentru o cură de tratament) nu trebuie să depăşească 25 g, iar la copii 700 mg/kg, iar durata tratamentului nu trebuie să fie mai lungă de 14 zile.

Local, unguente 1-2%.

I.v. doza zilnică la adulţi 1-2 g în 3-4 prize (la 6-8 ore).

TIAMFENICOL

Este un analog al cloramfenicolului la care gruparea $-NO_2$ a fost înlocuită cu $-SO_2CH_3$.

Are avantajele :

- realizează concentraţii mari în urină şi bilă;
- riscul anemiei aplastice este mic.

11. ANTIBIOTICE POLIPEPTIDICE

Cuprind două grupe de substanţe:

a) polimixinele – active pe bacili gram negativ: E. coli, Klebsiella, Salmonella, Pasteurella, Bordetella, Enterobacter.

b) bacitracina – activă pe coci gram pozitiv: streptococi, stafilococi; bacili gram pozitiv: Clostridii, bacil difteric şi pe coci gram negativ: gonococi, meningococi.

11.1. POLIMIXINE

Caracteristici:

- au structură lipopeptidică;
- alterează membrana citoplasmatică a bacteriilor gram negative ireversibil, având acţiune bactericidă absolută;
- au toxicitate sistemică mare (sunt nefrotoxice, neurotoxice, produc dezechilibre electrolitice, paralizia musculaturii striate), de aceea se utilizează sistemic doar în infecţii foarte grave cu bacili gram negativ.

POLIMIXINA B

Fcin.:

Polimixina B sulfat nu se absoarbe după administrare orală (nu apar efecte sistemice). După administrare i.m. (20000-40000 UI/ kg/zi) realizează concentraţii plasmatice de 1-8 mcg/ml. T1/2 plasmatic este de 4-6 ore. Distribuţie în ţesuturi bună, cu concentrare la nivelul membranelor celulare; în creier şi LCR realizează concentraţii ineficace terapeutic. Eliminarea se face predominat renal cu tendinţa la cumulare în insuficienţa renală.

Fdin.:

Mecanismul de acţiune este bactericid absolut (datorită moleculei ce conţine o porţiune lipofilă şi una hidrofilă, se inseră între lipidele şi proteinele membranei citoplasmatice bacteriene pe care o alterează ireversibil).

Spectrul antimicrobian cuprinde:

- bacili gram negativ: E. coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter, Salmonella, Pasteurella, Bordetella;
- Pseudomonas aeruginosa este sensibil la concentraţii mai mari.

Puţini sensibili sunt: Proteus şi Serratia.

Rezistenţa se instalează lent (apare prin modificarea membranei celulare bacteriene externe care nu mai permite pătrunderea antibioticului la membrana citoplasmatică).

Ftox.:

Produce reacţii adverse de tip toxic, de aceea se foloseşte foarte rar sistemic.

Are potenţial nefrotoxic mare. La doze mari (2,5 mg/kg) administrate i.m. produce proteinurie, cilindrurie, hematurie, scade filtrarea glomerulară şi creşte azotemia. Poate produce necroză tubulară acută. Fenomenele sunt reversibile la oprirea tratamentului. Toxicitatea renală creşte la asociere cu alte antibiotice nefrotoxice (aminoglicozidice).

Poate produce tulburări electrolitice: hiponatremie, hipocloremie, hipopotasemie.

Are efect neurotoxic manifestat prin vertij, tulburări de vedere, parestezii periorale.

Produce paralizia musculaturii striate cu oprirea respiraţiei (din această cauză, polimixina nu se asociază cu medicamente curarizante, aminoglicozide, care prezintă de asemenea efect paralizant neuromuscular şi nu se administrează la bolnavi cu miastenia gravis).

Are efect iritant local, cu apariţia de dureri la locul injecţiei i.m. La aplicare topică poate produce senzaţie de arsură, înţepătură, edem local. La folosirea abuzivă poate favoriza dezvoltarea suprainfecţiilor micotice, sau selecţionarea de tulpini bacteriene rezistente.

Contraindicaţii:

- miastenia gravis;
- asocierea cu alte deprimante ale plăcii motorii: curarizante, aminoglicozide;
- insuficienţă renală.

Fter.:

Indicaţiile terapeutice ale polimixinei sunt :

- oral în dispepsii colibacilare la sugari şi copii şi în dizenteria colibacilară;
- sub formă de aplicaţii locale în otita externă, ulcere corneene, infecţii oculare;
- profilactic şi curativ, local în intervenţii chirurgicale;
- ca aerosoli în infecţii traheobronşice cu bacili gram negativ;
- intrarahidian în meningite cu Pseudomonas aeruginosa, H. influenzae, E. coli;
- sistemic numai în infecţii grave, (care nu răspund la aminoglicozide) cu bacili gram negativ sensibili (Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa); eventual se face asocierea cu cotrimoxazol pentru creşterea eficacităţii.

Fgraf.:

Dozarea se face în unităţi : 10000 UI conţin 1 mg polimixină B.

Preparatele de uz topic (soluţii, unguente) conţin asocieri cu bacitracina, neomicina (pentru lărgirea spectrului de acţiune).

Soluţiile pentru administrare intrapleural, intraarticular, aerosoli conţin 10000-100000 UI/ml.

Oral se administrează fracţionat, la 8 ore, în dozele:

- 100000-200000 UI/kg/zi pentru sugari;
- 750000-1,5 milioane UI/zi copii până la 2 ani;
- 1,5-2,25 milioane UI/zi copii 2-5 ani;
- 3-4 milioane UI/zi pentru copii mai mari de 5 ani şi adulţi.

I.m. şi i.v. dozele recomandate sunt 15000-25000 UI/zi.

În insuficienţă renală se reduc dozele.

COLISTINA

Fcin.:

Absorbţie după administrare orală foarte redusă; nu se absoarbe prin mucoase. După administrare i.v. realizează concentraţii plasmatice mai mari; T1/2 după administrare i.v. este aproximativ 3 ore. I.m. realizează concentraţii plasmatice mai mici.

Se acumulează în membranele celulare. Nu trece în creier şi LCR.

Eliminarea se face renal, cu realizarea unor concentraţii urinare mari (concentraţia urinară după administrare i.m este de aproximativ 20 de ori mai mare decât concentraţia sanguină realizată în administrare pe această cale şi de aproximativ 10 ori mai mare, comparativ cu concentraţia plasmatică realizată după administrare i.v.)

Fdin.:

Spectrul antimicrobian şi mecanismul de acţiune sunt similare polimixinei B.

Ftox.:

Asemănător polimixinei B, dar efectele adverse sunt mai reduse ca frecvenţă şi intensitate.

Fter.:

Pentru utilizare orală şi topică se foloseste sulfatul de colistină, indicat în:

a) oral: - gastroenterite cu germeni sensibili;
- pregătire pentru intervenţii chirurgicale pe colon

b) topic: - instilaţii articulare şi oftalmice;
- spălături vezicale;
- injecţii intraarticulare şi pleurale (după puncţie evacuatorie);

Pentru utilizare injectabilă i.m. sau perfuzii i.v. se foloseşte metansulfonat de sodiu, indicat în infecţii severe: septicemii, endocardite, infecţii urinare cu bacili gram negativ sensibili când alte antibiotice sau chimioterapice nu sunt eficace.

Fgraf.:

Oral, adulţi şi copii peste 12 ani 1,5-3 milioane UI la 8 ore. Copii 1-12 ani 1 milion UI la 8 ore. Sugari 100000 UI/kg/zi la 6-8 ore. Prematuri şi nou-născuţi 50000 UI/kg/zi la 6-8 ore.

Local sub formă de: comprese, pulverizări, instilaţii, injecţii intraarticulare, intrapleurale soluţii cu 1 milion UI colistină şi 20-50 ml soluţie ser fiziologic.

I.m., adult 60000-150000 UI/kg de 2-3 ori/zi. Pentru perfuzii i.v., aceeaşi doză în 3 perfuzii zilnice.

În insuficienţă renală se reduc dozele cu 35% sau 50% pentru un clearence al creatininei de 5-20 ml/min şi respectiv 5 ml/min.

11.2. BACITRACINA

Caracteristici :

- este un antibiotic natural produs de Bacillus subtilis, care cuprinde un amestec de polipeptide, principalul component fiind bacitracina A;
- *spectrul antibacterian* cuprinde coci gram pozitiv (streptococi, stafilococi); bacili gram pozitiv (bacil difteric, clostridii) şi coci gram negativ (meningococ, gonococ);
- are acţiune bactericidă de tip degenerativ;
- se utilizează exclusiv local, deoarece are nefrotoxicitate mare.

Fdin.:

Mecanismul de acţiune este bactericid prin împiedicarea formării peretelui bacterian.

Spectrul antibacterian cuprinde:
- bacterii gram pozitiv (coci şi bacili): stafilococi, streptococi, clostridii, bacil difteric;
- coci gram negativ: gonococ, meningococ;
- Treponema palidum.

Rezistenţa bacteriană se instalează lent.

Ftox.:
Are nefrotoxicitate crescută, de aceea un se foloseşte în administrare sisemică.

Fter.:
Se utilizează local sub formă de :
- unguente (pentru aplicare locală sau pe piele: eczeme infectate, ulcer cutanat infectat, plăgi traumatice şi chirurgicale infectate),
- pulberi sau soluţii.

Preparatele locale conţin asocieri de bacitracină polimixina sau/şi neomicina (de regulă conţinutul în bacitracină este 500 U la 1g).

12. CHINOLONE ANTIBACTERIENE

12.1. BAZE FARMACOLOGICE

Structură chimică

Chinolonele au un nucleu comun, 4 oxo-1,4,dihidrochinoleina, acesta dând numele familiei: 4-chinolone. Prin introducerea unui atom de fluor în poziţia 6 a nucleului de bază, s-au sintetizat derivaţii 6-fluoruraţi, denumiţi fluorochinolone.

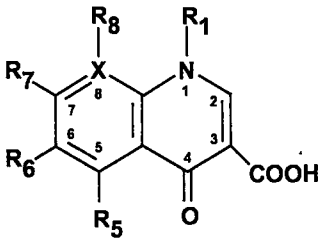
Clasificare

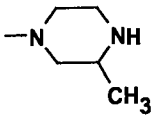
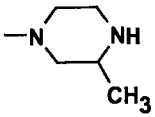
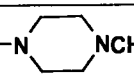
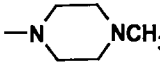
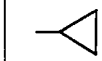
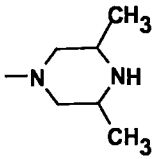
Clasificarea chinolonelor se face în funcţie de momentul apariţiei, în:
- ***generaţia I*** : acid nalidixic;
- ***generaţia II*** : acid oxolinic, acid pipemidic, cinoxacina, rosoxacina;
- ***generaţia III*** : ciprofloxacina, ofloxacina, pefloxacina, enoxacina, norfloxacina, lomefloxacina, fleroxacina.

O nouă clasificare, consideră:
- chinolone ***„ vechi „***: acid nalidixic, acid oxolinic, acid pipemidic, cinoxacina
- chinolone ***„noi „, fluorochinolone*** :
- ***monofluorchinolone***: ciprofloxacina, norfloxacina, enoxacina, ofloxacina, pefloxacina,;
- ***difluorchinolone*** : difloxacina, lomefloxacina, sparfloxacina;
- ***trifluorchinolone*** : fleroxacina.

Mecanismul acţiunii antibacteriene este de tip *bactericid*, comun pentru toate chinolonele, şi constă în inhibarea ADN-topoizomerazelor, enzime denumite şi giraze, care au rol în procesul de supraspiralizare a cromozomului ADN bacterian.

Spectrul antibacterian este diferit, în funcţie de generaţia din care fac parte:
- chinolonele „vechi „ (acidul nalidixic), au spectru antibacterian îngust, care cuprinde doar unii bacili gram negativ aerobi;
- chinolonele „ noi „, fluorochinolonele, au spectru antibacterian larg, care cuprinde :
- coci şi bacili gram pozitiv;
- bacili gram negativ aerobi;
- bacterii anaerobe;
- Chlamidii;
- Mycoplasme;
- Ricktetsii;
- Ureaplasma;
- unele micobacterii cu creştere rapidă.



Denumirea	R_1	R_5	R_6	R_7	R_8	X
Acid nalidixic	$-C_2H_5$	—H	—H	$-CH_3$	-	—N—
Nofloxacina	$-C_2H_5$	—H	—F		-	—CH—
Ciprofloxacina		—H	—F		-	—CH—
Grepafloxacina		$-CH_3$	—F		-	—CH—
Lomefloxacina	$-C_2H_5$	—H	—F		—F	—CH—
*Ofloxacina**		—H	—F			
Pefloxacina	$-C_2H_5$	—H	—F		-	—CH—
Sparfloxacina		$-NH_2$	—F		—F	—CH—

*

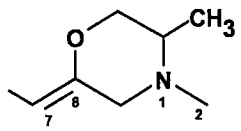


Fig. XVII.15. Structurile chimice ale unor chimioterapice derivaţi de chinolonă

12.2. CHINOLONE DIN GENERAȚIA I

ACID NALIDIXIC

Fcin.:

Absorbție digestivă, cu biodisponibilitate orală, de aproximativ 80-90%. Legarea de proteinele plasmatice este mare 95%, de aceea efectul in vivo este redus comparativ cu mediile de cultură artificiale (forma activă, nelegată de proteine este în concentrație mică). Realizează concentrații tisulare ineficace, de 2-5 ori mai mici decât în sânge. Este metabolizat formând acidul hidroxinalidixic, mai activ și glucuronoconjugați inactivi.

Eliminarea se face renal, 80-90% în 24 de ore, realizând în urină concentrații mari 25-250 mcg/ml. În insuficiența reanală, eliminarea este diminuată.

Fdin.:

Spectrul antimicrobian cuprinde bacterii gram-negative.

La concentrații mici (sub 10 mcg/ml) este bacteriostatic față de:

- coci gram negativ: gonococ, meningococ;
- bacili gram negativ: Colibacil, Salmonella, Shigella, Aerobacter, Friedländer, Brucella, Proteus.

La concentrații de 5-10 ori mai mari decât cele bacteriostatice este bactericid. Efectul antibacterian este mai intens la pH acid 5-6.

Rezistența se dezvoltă repede.

Ftox.:

Reacțiile adverse produse de acidul nalidixic sunt:

- aparat digestiv: grețuri, vărsături, diaree, dureri abdominale;
- SNC: cefalee, amețeli, tulburări vizuale, diploplie, diminuarea acuității, discromatopsie. Uneori pot să apară manifestări psihotice, convulsii la bolnavi predispuși (epileptici, parkinsonieni, ateroscleroză cerebrală), hipertensiune intracraniană;
- aparat respirator: deprimarea respirației (mai ales la vârsnici);
- reacții alergice: erupții cutanate, fotosensibilizare, eozinofilie;
- la bolnavi cu deficit în glucozo-6-PD produce anemie hemolitică.

Fepid.:

Este contraindicată administrarea acidului nalidixic în următoarele situații:

- sarcină (primul trimestru);
- alăptare;
- copii până la pubertate (deoarece a produs leziuni ale cartilajelor de creștere la animale imature);
- deficiență în glucozo-6-fosfatdehidrogenaza;
- epilepsie;
- insuficiență renală avansată;
- insuficiență hepatică avansată.

Precauții: să se evite expunerea la soare.

Fter.:

Este indicat exclusiv în infecțiile urinare acute, cronice, recidivante cu germeni sensibili: pielonefrite, nefrite interstițiale, litiază urinară infectată, cistite, uretrite. Profilactic preoperator și postoperator pentru nefrectomie, cistectomie, ureteroplastie, uretroplastie. La bolnavi cu sondă vezicală à demeure.

Interacțiuni

Asocierea cu nitrofuantoina, tetraciclina, cloramfenicol este contraindicată deoarece apare antagonism de acțiune.

Cu anticoagulantele orale, crește riscul hemoragiilor datorită deplasării acestora de pe proteinele plasmatice.

Fgraf.:

Adulți, oral 1g de 4 ori/zi (la 6 ore) timp de 5-14 zile (se poate continua dacă este necesar cu 0,5 g la 6 ore). La bolnavi cu insuficiență renală doza de întreținere se reduce la jumătate.

Copii mai mari de 3 luni, 30 mg/kg/zi în 2 prize; în infecții severe se poate crește la 60 mg/kg/zi în 4 prize zilnice.

12.3. FLUOROCHINOLONE

Farmacocinetică:

Fluorochinolonele administrate oral au ***biodisponibilitate bună***, cuprinsă între 70% pentru ciprofloxacină și 100% pentru fleroxacină. Concentrațiile plasmatice maxime variază în limitele 1,5 mcg/ml pentru ciprofloxacină și 5 mcg/ml pentru fleroxacină. ***Legarea de proteinele plasmatice*** este medie. Au ***volum de distribuție mare***, datorită difuziunii tisulare bune.

Realizează concentrații mai mari decât cele plasmatice în rinichi, prostată, ficat, plămâni, bilă (de 5-8 ori mai mult decât în plasmă), oase. Concentrații mai mici decât în plasmă realizează în salivă, secrețiile bronșice, lichid prostatic, umoare apoasă.

Trec în LCR mai ales când meningele este inflamat (40-90% din concentrația plasmatică).

Epurarea se face renal pentru ofloxacină, hepatic pentru pefloxacină (metaboliții sunt activi) și pe ambele căi pentru celelalte florochinolone.

T1/2 este variabil: 3,3 ore pentru ciprofloxacină; 10-11 ore pentru pefloxacină și fleroxacină.

Farmacodinamie:

Spectrul antimicrobian este larg și cuprinde:

- coci gram pozitiv: Staphilococcus aureus și Staphilococcus epidermidis (tulpini sensibile la meticilină); streptococul este mai puțin sensibil;
- coci gram negativ: Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis;
- bacili gram negativ: E. coli, Salmonella, Shigella, H. influenzae, Moraxella, Legionella, Pseudomonas aeruginosa;
- chlamidii: Chlamidia trachomatis;
- mycoplasme: Mycoplasma pneumoniae;
- micobacterii: Mycobacterium tuberculosis, M fortuitum, M. kansasii, sunt moderat sensibile.

Mecanism de acțiune bactericid prin inhibarea ADN girazei bacteriene.

Rezistența se instalează lent, cu frecvență redusă, prin mutații cromozomiale spontane.

Farmacotoxicologie:

Reacțiile adverse sunt rare, fluorochinolonele fiind bine suportate:

- aparatul digestiv: greață, vomă, diaree; rar colită cu Clostridium difficile;
- SNC: convulsii, delir, halucinații;
- reacții alergice: erupții cutanate pruriginoase, fotosensibilizare (pefloxacina și fleroxacina), urticarie, edem angioneurotic, reacții anafilactice, vasculită;
- sânge: leucopenie, eozinofilie;
- alte reacții adverse (rare): cristalurie, hematurie, nefrită interstițială, insuficiență renală acută;
- eroziuni și leziuni la nivelul cartilajelor de creștere, evidențiate la animale de laborator (de aceea se folosesc cu prudență la copii mici).

Interacțiuni:

- scad absorbția fluorochinolonelor: antiacide cu ioni bivalenți Mg^{2+}, Ca^{2+}sau trivalenți Al^{3+}, preparate cu fier, antiulceroase tip sucralfat;
- fuorochinolonele (mai ales ciprofloxacina și enoxacina) inhibă epurarea teofilinei cu creșterea concentrațiilor plasmatice ale acesteia și apariția reacțiilor adverse.

Farmacoterapie:

Fluorochinolonele sunt indicate în tratamentul infecțiilor cu germeni sensibili:

- infecții urinare necomplicate și complicate, inclusiv cu Pseudomonas aeruginosa;

- prostatită bacteriană;
- profilaxia cistitei recurente la femei;
- infecţii cu N. gonorrhoeae, inclusiv cu germeni rezistenţi la penicilină: uretrită, proctită, faringită, cervicită (o singură doză administrată rezolvă aceste infecţii în proporţie de 100%);
- infecţii gastrointestinale: diareea călătorilor, gastroenterită cu Salmonella, dizenteria bacilară, febra tifoidă;
- infecţii pulmonare: episoade acute ale bronşitei cronice, exacerbări ale fibrozei chistice, pneumonii nosocomiale (se asociază cu o aminoglicozidă când este suspectat Pseudomonas aeruginosa);
- osteomielită cronică;
- infecţii ale pielii cu bacili gram negativ;
- pentru prevenirea infecţiilor cu bacili gram negativ la bolnavi neutropenici;
- tuberculoza pulmonară: ofloxacina, ciprofloxacina.

12.3.1. Reprezentanţi

CIPROFLOXACINA

Fcin.

Biodisponibilitatea orală este medie, aproximativ 60%. Legare medie de proteinele plasmatice, aproximativ 40%. Difuziune bună în ţesuturi, cu realizarea de concentraţii mari în rinichi, prostată, parenchim pulmonar, mucoasa bronşică.

Nu realizează concentraţii eficace în LCR. Metabolizare în proporţie redusă cu formarea de metaboliţi activi biologic.

Eliminarea se face predominant renal (65%) şi prin scaun. T1/2 este 4,1 ore.

Fdin., Fter. : Are toate proprietăţile descrise la generalităţi.

Fgraf.:

Se administrează oral şi în perfuzie i.v.

Oral, administrarea se face de regulă la mese, în doze cuprinse între 250-750 mg de 2 ori pe zi în funcţie de gravitatea infecţiei:

- infecţii urinare necomplicate, 100-250 mg de 2 ori/zi, 3-4 zile; infecţii urinare complicate 100-500 mg de 2 ori/zi timp de 7-14 zile;
- uretrită gonococică 100-500 mg doză unică;
- infecţii digestive (diareea călătorilor, gastroenterita cu Salmonella, dizenteria bacilară acută) 500 mg de 2 ori/zi timp de 5 zile;
- febra tifoidă: 500 mg de 2 ori/zi timp de 7-14 zile;
- osteomielită 750 mg de 2 ori/zi timp de 2 luni;
- infecţii cutanate complicate 750 mg de 2 ori/zi timp de 10 zile;
- infecţii nosocomiale grave, se administrează în perfuzie i.v. lentă, timp de 30-60 minute, lactat de ciprofloxacină 100-400 mg de 2 ori/zi.

La bolnavi cu insuficienţă renală avansată doza se reduce la jumătate.

OFLOXACINA

Fcin.:

Are biodisponibilitate orală 100%. Realizează concentraţii tisulare mari, trecând inclusiv în LCR (realizează 90% din concentraţia plasmatică). Eliminare predominant renală în formă activă. T1/2 mediu 5,7 ore, creşte în insuficienţa renală.

Fgraf.:

Oral, 200 mg de 2 ori/zi dimineaţa şi seara; în infecţiile grave, doza se creşte la 600-800 mg/zi. În perfuzie i.v. 200-300 mg de 2 ori/zi. În insuficienţa renală se reduce doza la jumătate.

PEFLOXACINA

Fcin.:

Biodisponibilitate orală bună (95-100%). Difuziune bună în ţesuturi. În LCR realizează 40% din concentraţia plasmatică.

Epurare predominant prin metabolizare hepatică. Renal se elimină în proporţie redusă în formă neschimbată. T1/2 mediu este 10,5 ore.

Fgraf.:

Oral 400 mg de 2 ori/zi (la 12 ore) în timpul meselor. În perfuzie i.v. se folosesc aceleaşi doze. În insuficienţa hepatică severă se creşte intervalul dintre doze la 24-48 ore.

ENOXACINA

Fter., Fgraf.:

Este indicată în infecţii urinare şi respiratorii cu germeni semsibili.

Se administrează oral 300-400 mg la intervale de 12 ore.

FLEROXACINA

Fcin.:

Realizează concentraţii plasmatice şi tisulare superioare altor chinolone. Eliminare renală în formă neschimbată şi prin metabolizare. T1/2 mediu este 11,2 ore.

Fgraf.:

Este indicată în infecţii cu germeni sensibili. Se administrează oral 400 mg o dată/zi.

LOMEFLOXACINA

Fgraf.:

Se administrează în infecţii cu germeni sensibili în doză de 400 mg o dată/zi.

Atenţie, frecvenţa reacţiilor de fotosensibilizare este mai mare.

NORFLOXACINA

Fgraf.:

Oral 200-400 mg de 2 ori/zi, în infecţii cu germeni sensibili.

13. SULFAMIDE ANTIMICROBIENE

13.1. BAZE FARMACOLOGICE

13.1.1. Structură chimică

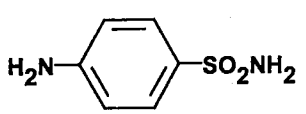
Sunt substanţe de sinteză derivaţi de sulfanilamidă, cu formula generală:

$$R_2H\text{- N - } C_6H_4 - SO_2 - \text{N- } R_1H$$

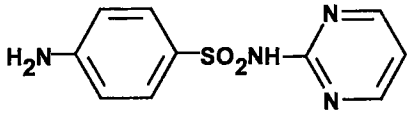
Derivaţii substituiţi în diverse poziţii, se clasifică în:

a) N_1 derivaţi - substituiţi la gruparea amidică. Se denumesc astfel: prefixul „sulfa"- numele radicalului R_1 (exemplu: sulfatiazol, sulfafenazol);

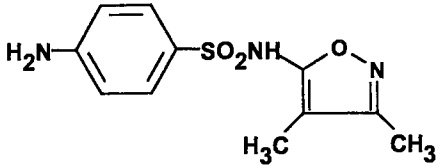
b) N_4 derivaţi - substituiţi la gruparea aminică. Se denumesc prin radicalul legat la N_4, urmat de sulfamidă;
c) N_1 si N_4 derivaţi substituiţi la gruparea aminică si amidică. Se denumesc astfel: radicalul legat la N_4 +„sulfa"+ radicalul legat la N_1 (exemplu: ftalilsulfatiazol).



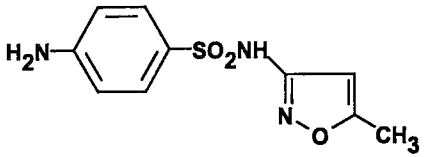
Sulfanilamida



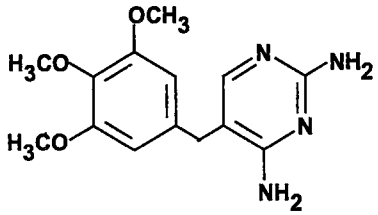
Sulfadiazina



Sulfizoxazol (sulfafurazol)



Sulfametoxazol



Trimetoprim

Fig. XVII.16. Structurile chimice ale unor sulfamide şi a trimetoprimului

13.1.2. Farmacocinetică

Din punct de vedere al proprietăţilor farmacocinetice, sulfamidele antibacteriene se deosebesc, astfel:

***a) Sulfamidele* sistemice cu durată de acţiune scurtă.**

Au absorbţie digestivă bună, legarea de proteinele plasmatice medie si difuziune bună in ţesuturi. Realizează concentraţii mai mari cu 10-40% in ficat si rinichi, comparativ cu concentraţiile plasmatice. În lichidul cefalorahidian realizează 30-80% din concentraţia plasmatică. Au difuziune redusă în focare supurative încapsulate. Trec prin placentă, in circulaţia fetală.

Biotransformarea se face în ficat prin acetilare-N_4, cu formarea unor derivaţi acetilaţi lipsiţi de activitate microbiană, dar cu toxicitate ridicată. Metabolizarea este dependentă de substanţă, de doza administrată, de reactivitatea individuală (acetilatori lenţi şi rapizi). Metaboliţii acetilaţi sunt greu solubili în apă şi se elimină renal, producând cristalurie. O parte din metaboliţi se elimină biliar.

b) Sulfamidele sistemice semiretard (sulfametoxazol).

Au biodisponibilitate orală bună. Se leagă de proteinele plasmatice în procent mai mare (peste70%). T1/2 este aproximativ 10 ore. Este acetilat în ficat în proporţii mari.

c) Sulfamide sistemice retard.

Au absorbţie crescută şi rapidă din tubul digestiv şi legare mare de proteinele plasmatice (peste 95 %).

Se acetilează in proporţie mică (aproximativ 10%), metabolizarea făcându-se şi prin N_1 glucuronoconjugare (metaboliţii glucuronoconjugaţi sunt solubili şi se elimină mai uşor). T1/2 este lung, depăşind 24 ore.

d) Sulfamide intestinale.

Au absorbţie redusă din tubul digestiv. Nu realizează concentraţii sanguine eficace în administrare pe această cale. Se elimină predominant prin fecale.

13.1.3. Clasificare

După modul de utilizare şi proprietăţile farmacocinetice, sulfamidele bacteriene se clasifică astfel:

a. Sulfamide sistemice:
- *cu durată scurtă*: sulfafurazol, sulfatiazol, sulfadimidina, sulfamerazina, sulfapiridina;
- *cu durată medie*: sulfafenazol, sulfametoxazol;
- *cu durată lungă*: sulfametoxidiazina, sulfadimetoxina, sulfametoxipiridazina;

b. Sulfamide intestinale: ftalilsulfatiazol, salazosulfapiridina;

c. Sulfamide locale: sulfacetamida, mafenid.

13.1.4. Farmacodinamie

Spectrul antimicrobian al sulfamidelor este larg şi cuprinde:
- coci gram pozitiv: streptococ, pneumococ;
- coci gram negativ: gonococ, meningococ;
- bacili gram pozitiv: Clostridium tetani;
- bacili gram negativ: Brucella, E. coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella, Proteus, Salmonella, Shigella;
- chlamidii ;
- micoplasme;
- actinomicete;
- nocardia;
- protozoare: toxoplasme, plasmodii, Pneumocystis.

În prezent au rămas sensibile: nocardia, micoplasmele, chlamidiile, toxoplasmele şi plasmodiile. O mare parte din tulpinile bacililor gram negativ (Serratia, Pseudomonas), coci gram pozitiv si coci gram negativ (gonococi) au devenit rezistenţi.

Mecanismul de acţiune la concentraţii obişnuite este ***bacteriostatic***, iar la concentraţii mari este bactericid. Sulfamidele ***interferă cu procesul de sinteză al acidului folic***, deoarece molecula lor prezintă asemănări structurale cu acidul paraaminobenzoic, pe care îl antagonizează competitiv.

Blochează dihidropteroatsintetaza, enzimă care catalizează încorporarea acidului paraaminobenzoic în acid dihidropteroic, precursor al acidului folic.

De asemenea, prin substituirea acidului p-aminobenzoic de către sulfamide în procesul de biosinteză se formează un analog nefuncţional al acidului folic. Deficitul de acid folic împiedică formarea nucleotizilor purinici şi pirimidinici şi în final a acidului dezoxiribonucleic.

Acţiunea bacteriostatică a sulfamidelor este împiedicată de acidul p-aminobenzoic, purină si timină, de prezenţa puroiului şi a ţesuturilor necrozate (care conţin cantităţi mari de nucleotizi purinici şi pirimidinici).

Rezistența bacteriană la sulfamide se instalează prin:
- prezența unei dihidropteroatsintetaze (mediată plasmidic) rezistentă la sulfamide;
- sinteza bacteriană a unor cantități mari de acid p-aminobenzoic si dihidropteroatsintetază;
- substituirea căii metabolice a acidului folic (germenii utilizează aportul exogen de timină si metionină);
- scăderea permeabilității învelișului microbian pentru sulfamide;
- modificarea enzimei bacteriene obișnuite (determinată cromozomial), care devine insensibilă.

13.1.5. Farmacotoxicologie

Reacțiile adverse produse de sulfamidele antibacteriene sunt relativ frecvente (în jur de 5%) și sunt favorizate de folosirea dozelor mari în administrarea prelungită:
- *SNC*: astenie, cefalee, amețeli, nevrite;
- *Aparat digestiv*: intoleranță gastrică: greață, vomă;
- *Aparat excretor*: sulfamidele cu durată de acțiune scurtă, puțin solubile în apă produc cristalurie, hematurie, colici și obstrucție renală. Aceste fenomene pot fi evitate prin ingerarea unor cantități mari de apă (volumul de urină trebuie menținut la 1,2 l în 24 ore) și prin alcalinizarea urinii (crește solubilitatea în mediu alcalin). Mai rar pot produce necroză tubulară și angeită necrozantă (prin mecanism toxic sau alergic). Sulfamidele cu durată lungă nu prezintă acest tip de efect advers;
- *Sânge*: cianoză prin met- si sulfhemoglobinemie și tulburări de coagulare prin hipovitaminoza K (acest efect este consecința disbacteriemiei). La bolnavi cu deficit în glucozo-6-fosfatdehidrogenază produc anemie hemolitică. Anemia hemolitică poate fi de natură imună sau idiosincrazică. Alte reacții adverse sunt: agranulocitoza, trombocitopenie (alergică sau toxică), anemie aplastică (prin mielosupresie).
- *Reacții adverse alergice* (și alergii încrucișate între diverse sulfamide) manifestate prin: febră, erupții cutanate și mai rar edem angioneurotic, fotosensibilizare, vasculite alergice asemănătoare eritemului nodos. Rar, pot produce sindrom Stevens Johnson, sindrom Lyell, mai ales sulfamidele cu durată lungă de acțiune. La nou-născut (mai ales la prematuri) pot crește nivelul bilirubinei cu apariția icterului nuclear. Fenomenul apare pe de o parte datorită imaturității sistemelor enzimatice (sulfamidele și bilirubina intră în competiție pentru sistemele de conjugare), iar pe de altă parte datorită deplasării moleculelor de bilirubină de pe albumina plasmatică.

13.1.6. Farmacoepidemiologie

Contraindicații absolute:
- alergia la sulfamide (acest fenomen este indicat de prezența în antecedente a unor reacții adverse de tip leucopenie, agranulocitoză, anemie hemolitică, febră, icter, dermatită);
- insuficiența renală si hepatică;
- nou-născuți (în prima săptămână).

Precauții: Tratamentul prelungit necesită control hematologic.

13.1.7. Interacțiuni medicamentoase

Sulfamidele antibacteriene **cresc efectul și respectiv toxicitatea** pentru: anticoagulantele orale, sulfamide antidiabetice, metotrexat, datorită deplasării acestora de pe proteinele plasmatice și inhibiției metabolizării.

Antagonizează acțiunea antibacteriană a sulfamidelor: acidul folic, acidul p-aminobenzoic, procaina (eliberează prin hidroliză acidul p-aminobenzoic).

Cresc toxicitatea renală a sulfamidelor prin favorizarea precipitării lor, substanțele care acidifiază urina (exemplu: clorura de amoniu).

13.1.8. Farmacoterapie

Utilizarea sulfamidelor antimicrobiene, este în prezent restrânsă datorită reacțiilor adverse toxice și alergice relativ frecvente și datorită introducerii unor grupe noi de chimioterapice cu activitate antibacteriana superioară.

Sunt utilizate în tratamentul infecțiilor urinare (mai ales asocierea trimetoprim-sulfametoxazol); în nocardioză reprezintă medicația de elecție; ca medicație de alternativă în infecțiile cu Chlamidia trachomatis, infecții biliare, respiratorii.

Salazosulfapiridina este indicată în rectocolita ulcerohemoragică cronică.

Sulfamidele locale sunt utilizate în conjunctivite și infecții oculare superficiale cu germeni sensibili (sulfacetamida) și pentru profilaxia infecției plăgilor (sulfadiazina argentică).

13.2. SULFAMIDE UTILIZATE SISTEMIC

SULFAFURAZOL

Fcin:

Are absorbție bună din tubul digestiv, cu atingerea concentrațiilor plasmatice maxime după 1-2 ore. Are difuziune bună în țesuturi, mai redusă în LCR (realizează 1/3 din concentrația plasmatică). Se biotransformă prin acetilare în procent de 28-35%, metaboliții acetilați fiind solubili în urină (prezintă risc mic de cristalurie). Eliminarea se face predominant renal.

Fter:

Este indicată în pielita si pielonefrita acută fără suferințe obstructive și în cistita acută produsă de E. coli.

Este medicament de elecție în nocardioză.

Fepid:

Este containdicat la nou-născut (prima săptămână de viață), gravide, cu o săptămână înainte de termen, insuficiență renală și hepatică gravă.

Fgraf:

Oral, adulti 2-4 g la 4-6 ore inițial, apoi 0,5-1 g la 4-6 ore. Copii, 150 mg/kg/24 ore, divizat in 4-6 prize.

SULFAMETOXAZOL

Fcin:

Se absoarbe bine oral. Circulă în sânge legat de proteinele plasmatice în proporție de 60-70%. T1/2 este aproximativ 10 ore (este o sulfamidă semiretard) la persoane cu funcție renală normală și poate atinge 20-50 ore în insuficiența renală avansată. Se metabolizează prin acetilare, prezentând risc mare de cristalurie. Are difuziune bună în țesuturi, atingând concentrații active în LCR. Trece prin placentă. Eliminarea se face predominant renal.

Fdin:

Spectrul antimicrobian este specific sulfamidelor, iar în terapie se folosește frecvent asociat cu trimetoprim.

Fgraf:

Adulți, oral 2 g la 12 ore inițial, apoi 1 g la 12 ore.

Copii, iniţial 40 mg/kg la 12 ore, apoi 20 mg/kg la 12 ore.

Se menţine diureza la 1-2 litri /24 ore şi eventual se alcalinizează urina dacă tratamentul durează mai mult timp.

SULFAMETOXIDIAZINA

Fcin:

Are absorbţie bună din tubul digestiv cu pic plasmatic după aprox. 4 ore. Se leagă de proteinele plasmatice în proporţie de 98%. T1/2 este 40 ore. Difuziune bună în ţesuturi, mai redusă în LCR. Biotransformarea se face prin acetilare, în proporţie mică (10%) şi prin glucuronoconjugare. Eliminarea se face renal (concentraţiile urinare sunt mici), 50% excretată ca atare 20% ca metabolit acetilat şi restul glucuronoconjugată.

Fter:

Este indicată în infecţii cu germeni sensibili la nivelul aparatului excretor, biliar, respirator, infecţii în sfera ORL.

Fgraf:

Adulţi, oral 1 g iniţial, apoi 500 mg o dată/zi.

13.3. SULFAMIDE INTESTINALE

FTALILSULFATIAZOL

Fcin:

Are absorbţie redusă din tubul digestiv, nerealizând concentraţii plasmatice active după administrarea orală. Eliminarea se face predominant prin fecale.

Fter:

Este indicată in infecţii digestive acute, inclusiv în dizenteria bacilară.

La purtătorii cronici de bacili dizenterici pentru eradicarea germenilor intestinali.

Pentru sterilizarea tubului digestiv, preoperator si postoperator.

Fgraf:

Adulţi, oral 1 g la 4-6 ore; copii 0,5 g la 4-6 ore.

13.4. SULFAMIDE UTILIZATE LOCAL

SULFACETAMIDA

Fter. şi Fgraf.:

Este indicată în conjunctivite şi infecţii oculare superficiale cu germeni sensibili. Se foloseşte ca sare sodică, soluţie 10-30% (instilaţii conjunctivale: 1-2 picături la 2-3 ore). Nu este iritantă.

Fgraf.:

Este contraindicată administrarea la persoanele alergice (produce sensibilizare).

SULFADIAZINA ARGENTICĂ

Este utilizată sub formă de cremă 1% pentru profilaxia si tratamentul infecţiei plăgilor. Acţionează atât prin sulfamidă cât si prin argintul eliberat.

MAFENID

Este un omolog al sulfanilamidei, cu spectru antimicrobian asemănător sulfamidelor, dar cu unele avantaje: este mai activ faţă de anaerobi şi pe unele tulpini sulfamidorezistente, iar acţiunea antimicrobiană nu este antagonizată de acidul p-aminobenzoic.

Este condiţionat ca soluţie oftalmică 5% sau cremă 10%.

Se utilizează pentru profilaxia infectării arsurilor.

Poate produce reacţii alergice şi acidoză sistemică (dacă este aplicată pe suprafeţe întinse), ca urmare a inhibării anhidrazei carbonice.

13.5. TRIMETOPRIM

Fcin:

Are absorbţie digestivă bună si rapidă (biodisponibilitatea după administrare orală este aproape completă). Se leagă în proporţie de 35-40% de proteinele plasmatice. T1/2 este aproximativ 10 ore. Are difuziune bună în ţesuturi, realizând concentraţii plasmatice tisulare superioare celor plasmatice în lichidul pleural, urnoarea apoasă, secreţia prostatică, vaginală, bilă, expectoraţie.

Trece prin placentă şi în laptele matern. Se elimină renal prin filtrare glomerulară şi secreţie tubulară, 63% în formă activă.

Concentraţia urinară este de 100 de ori mai mare decât cea plasmatică. În insuficienţa renală prezintă tendinţa de acumulare.

Fdin:

Timetoprim are un *spectru antimicrobian* asemănător sulfamidelor.

La doze terapeutice acţionează bacteriostatic prin inhibarea dihidrofolatreductazei, cu împiedicarea transformării acidului dihidrofolic în acid tetrahidrofolic activ.

Afinitatea pentru dihidrofolatreductaza bacteriană este de aproximativ 50.000 de ori mai mare decât pentru cea umană, aceasta implicând toxicitatea electivă faţă de microorganism.

Rezistenţa se instalează prin apariţia unei dihidrofolatreductaze cu sensibilitate de 20.000 mai mică faţă de chimioterapic (fenomenul este mediat plasmidic). Bacilii gram negativ şi stafilococul auriu scurtcircuitează blocada folatului prin utilizarea timinei.

Ftox:

Produce greţuri, vărsături, diaree, stomatită, erupţii cutanate. Poate creşte creatinemia independent de efectul nefrotoxic.

Fter:

În mod frecvent se foloseşte asociat cu o sulfamidă. **Asociaţia trimetoprim-sulfamidă acţionează sinergic**, raportul optim între concentraţii fiind 1:5. **Avanajul asocierii** este *acţiunea bactericidă şi spectrul antimicrobian mai larg.* Efectul bactericid *se* explică prin blocarea celor două etape de formare a folatului activ: încorporarea acidului p-aminobenzoic în acidul dihidrofolic şi transformarea acidului dihidrofolic în acid terahidrofolic activ.

Asocierea este **avantajoasă** şi din punct de vedere **farmacocinetic**, deoarece:

- doza de 80 mg trimetoprim + 400 mg sulfametoxazol realizează concentraţii plasmatice de 1 mcg/ml trimetoprim si 20 mcg/ml sulfametoxazol.;
- T1/2 al celor două componente este asemănător, 10-11 ore;
- in urină, raportul concentraţiilor trimetoprim/sulfametoxazol este 1/5-1/1 (deoarece sulfametoxazol este inactivat în proporţie mai mare); acest raport permite obţinerea unui efect sinergic dar nu este optim.

Un raport optimal urinar se obţine în cazul asocierii trimetoprim-sulfadiazina (deoarece acesta se metabolizează în proporţie mai mică).

Asocierile sunt indicate în:
- infecţii urinare cu germeni sensibili: E. coli, Klebsiella, Enterobacter, P. mirabilis, P. morgani (mai ales în infecţii cronice si recidivante) şi mai ales pentru pofilaxia infecţiilor recurente la femei cu ½ comprimat seara/la 2 zile;
- dizenterie bacilară (cu Shigella) constituie medicaţie de prima alegere la copii (este util în cazul instalării rezistenţei la tetraciclină, eritromicină);
- salmoneloze (alternativă a ampicilinei asociată cu rifampicina şi a cloramfenicolului);
- nocardioză (ca alternativă la sulfamide când nu sunt eficace singure);
- otite cu H. influenzae (rezistent la ampicilină sau la bolnavi alergici la penicilină);
- de primă alegere în pneumonia cu P. carinii (doze mari, corespunzând la 20 mg/kg/zi de trimetoprim), la bolnavi imunodeprimaţi se face tratament profilactic cu 2 comprimate de 2 ori/zi;
- infecţii gonococice.

Fgraf:

Asociaţii:

Sulfametoxazol- trimetoprim = cotrimoxazol, biseptol (asociere în raport 5/1)

cp.	400 mg	80 mg
	800 mg	160 mg
sirop	200 mg	40 mg/5ml

Sulfamerazin + trimetoprim = berlocombin®

susp.	40-60 /5 ml	

Sulfametrol + trimetoprim = linarprim®

cp.	100 mg	20 mg
	400 mg	80 mg
	800 mg	160 mg
susp.	200 mg	40 mg/5ml
sol. perf.	3,2 mg/0,64 mg/ml	flacon 250 ml

14. NITROFURANI

NITROFURANTOINA

Fcin.:

Are absorbţie crescută din tubul digestiv, iar concentraţiile sanguine şi tisulare sunt reduse, ineficace terapeutic. Concentraţii mai mari decât cele plasmatice realizează în medulara rinichiului. Legare în procent mare de proteinele plasmatice. Se metabolizează aproximativ 60-70%, iar restul se elimină renal, prin filtrare glomerulară şi secreţie tubulară. Cantitatea de substanţă eliminată renal neschimbată este suficientă pentru inhibarea germenilor obişnuiţi ai infecţiilor urinare. Concentraţia renală a nitrofurantoinei creşte prin alcalinizarea urinei (creşte procentul de substanţă ionizată), dar scade eficacitatea ei antibacteriană.

Fdin.:

Mecanismul antibacterian este incomplet precizat, totuşi s-a constatat că nitrofurantoina inhibă mai multe enzime ale bacteriilor (una dintre enzime este acetilcoenzima A).

Spectrul antimicrobian, cuprinde:
- bacili gram negativ: E. coli, Salmonella, Shigella;

- coci gram pozitiv: Stafilococuc auriu, Streptococ piogen;
- protozoare: Trichomonas vaginalis.

Ftox:

Nitrofurantoina produce următoarele reacţii adverse:
- digestive: anorexie, greaţă, vomă, colici, diaree;
- reacţii alergice: erupţii cutanate, prurit, edem angioneurotic, sindrom pulmonar acut (tuse, dispnee, febră, eozinofilie) sau cronic (fibroză interstiţială);
- hepatice: icter colestatic;
- sindrom lupoid;
- SNC: cefalee, ameţeli, nistagmus, ataxie, polinevrite, parestezii (pot evolua progresiv, mai ales la bolnavi cu insuficienţă renală, bătrâni, bolnavi cu dezechilibre electrolitice);
- anemie megablastică, la tratament îndelungat;
- anemie hemolitică în caz de deficit în G6PD.

Fepid:

Este contraindicată administrarea nitrofurantoinei în:
- alergii;
- insuficientă renală;
- deficit în G6PD;
- ultimul trimestru de sarcină;
- copii mai mici de 1 an;
- nu se asociază cu acid nalidixic (apare antagonism de acţiune).

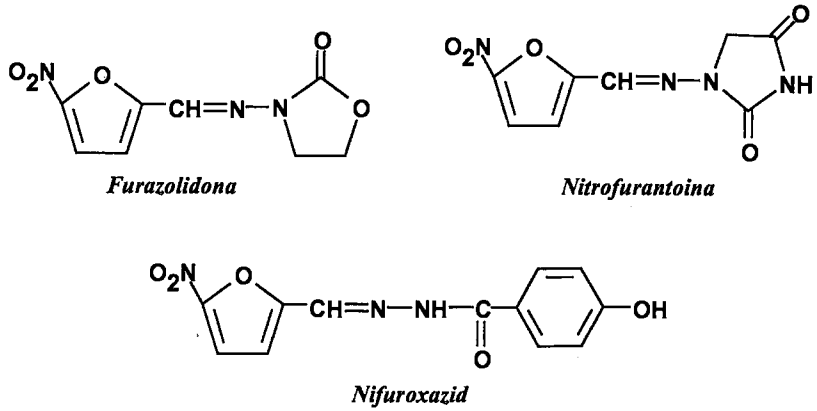
Fter:

Indicaţiile terapeutice ale nitrofurantoinei sunt:
- infecţii urinare acute, cronice, recidive cu colibacili;
- tricomoniază.

Fgraf.:

Administrarea se face oral, la adult 50 mg sau 100 mg de 4 ori/zi, durata tratamentului fiind de 1-2 săptămâni. În scop profilactic, la adult se administrează 50-100 mg, o dată pe zi (de preferinţă seara), timp îndelungat, 8 luni).

La copii mai mari de 1 an doza curativă în infecţie renală este 0,75 mg, 1,25 mg/kg de 4 ori/zi.



Furazolidona *Nitrofurantoina*

Nifuroxazid

Fig. XVII.17. Structurile chimice ale unor derivaţi de nitrofuran

FURAZOLIDONA

Fcin:
Absorbţie scăzută după administrare orală, cu realizarea unor concentraţii plasmatice mici, ineficace pentru efect antibacterian. Eliminarea se face predominant prin fecale.
Fdin.:
Spectrul antimicrobian cuprinde:
- bacili gram negativ: Salmonella, Shigela, Enterococ, E. coli, Proteus,
- coci gram pozitiv: streptococ,
- protozoare: Trichomonas, Giardia, Entamoeba.
Ftox.:
Reacţiile adverse sunt asemănătoare nitrofurantoinei
Interacţiuni:
Nu se asociază cu alcool, deoarece produce efect de tip disulfiram.
Nu se asociază cu IMAO, deoarece produce hipotensiune arterială.
Fter:
Indicaţiile terapeutice ale furazolidonei sunt:
- enterite, enterocolite, toxiinfecţii alimentare;
- infecţii digestive cu germeni sensibili;
- tricomoniază, giardioză;
- dispepsii la sugar.
Fgraf.:
Administrarea se face oral, astfel:
- adult, 100 mg de 4 ori/zi
- copii mai mici de 1 an, 8-16 mg de 4 ori/zi
- copii 1-5 ani, 25-33 mg de 4 ori/zi
- copii peste 5 ani, 50 mg de 4 ori/zi.

NIFUROXAZID

Fcin:
Nu se absoarbe după administrare orală.
Fdin.:
Spectrul antimicrobian cuprinde:
- bacili gram negativ: Salmonella, Shigela, Enterococ, E. coli, Proteus.
Ftox.:
Reacţiile adverse sunt:
- tulburări digestive
- reacţii alergice
Fter.:
Este indicat în diaree acută de cauză bacteriană.
Fgraf.:
Administrare orală, astfel:
- adulţi, 800 mg/zi;
- copii peste 2 ani şi jumătate, 600-800 mg/zi;
- copii între 1 lună -2 ani şi jumătate, 220-600 mg/zi.

Doza zilnică totală se împarte în 2-4 prize, iar durata tratamentului este aproximativ 7 zile.

15. CHIMIOTERAPIA ANTIMICROBIANĂ ACTIVĂ ÎN TUBERCULOZĂ, LEPRĂ ŞI INFECŢII CU MICOBACTERII ATIPICE

15.1. CHIMIOTERAPIA ACTIVĂ ÎN TUBERCULOZĂ

15.1.1. Baze microbiologice şi patologice

Micobacteriile sun caracterizate prin prezenţa lipidelor la suprafaţa celulei bacteriene, care le conferă în laborator proprietăţi de acido-rezistenţă.

În genul Mycobacterium există mai mult de 30 de germeni, dar foarte mulţi dintre ei sunt nepatogeni pentru om.

M. tuberculosis şi M. bovis produc tuberculoza, M. leprae produce lepra, M.avium şi alte micobacterii atipice produc boli mai rare la om.

➢ **Tuberculoza**, apare prin infecţia cu M. tuberculosis, care se transmite prin contact direct pe cale respiratorie. Bacilii pătrund în plămân sub formă de picături aerosolizate, apoi sunt ingeraţi de macrofage şi transportaţi la ganglionii limfatici regionali (aici, răspândirea este oprită). De asemenea, bacilii pot trece în sânge, iar prin intermediul sistemului circulator disemnează.

Indiferent de locul în care se găsesc bacilii tuberculoşi (plămâni, ganglioni limfatici, focare diseminate), leziunile se vindecă prin intervenţia monocitelor care se transformă în macrofage şi se organizează în granuloame.

Microorganismele pot supraviţui în interiorul macrofagelor, dar nu se mai răspândesc, însă pot fi reactivate.

După prima infecţie, bacilii se înmulţesc în interiorul celulei timp de 2-8 săptămâni, iar organismul gazdă dezvoltă hipersensibilitate (mediată celular), care poate fi evidenţiată prin testul de reactivitate cutanată la derivaţii proteici purificaţi ai tuberculinei (reprezintă un amestec brut de antigene).

Tuberculoza poate fi *clasificată* în:
- *TBC primară* – infecţie de obicei asimptomatică, ce poate evolua ca o pneumonie nespecifică în regiunile pulmonare inferioare sau mijlocii, însoţită de limfadenopatie hilară; poate evolua direct spre boală clinică.
- *TBC reactivată* – boală cronică, cu simptome constituţionale ca: pierdere în greutate, transpiraţii nocturne, febră.
- *TBC pulmonară* – boală cu debut insidios, în care începe afectarea segmentului apical posterior al lobilor superiori şi segmentele superioare ale lobilor pulmonari inferiori. Semnele clinice sunt: tuse cu expectoraţie redusă, nepurulentă, hemoptizie.
- *TBC extrapulmonară* – constă în extinderea infecţiei la nivelul altor organe: genitourinar, ocular, meningeal, gastrointestinal, cutanat (lupus vulgaris) etc.

15.1.2. Baze farmacologice

15.1.2.1. Definiţie

Medicamentele antituberculoase sunt substanţe naturale, de semisinteză sau de sinteză active în infecţiile pulmonare şi extrapulmonare produse de micobacterii.

15.1.2.2. Clasificare

După utilizarea în terapie, chimioterapicele antituberculoasele se clasifică în:

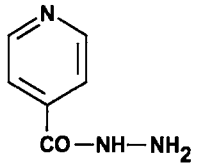
a) *Chimioterapice antituberculoase majore, de primă alegere:* izoniazida, rifampicina, etambutol, pirazinamida, streptomicina;
b) *Chimioterapice antituberculoase minore, de a doua alegere (de rezervă):* etionamida, protionamida, acid aminosalicilic, cicloserina, capreomicina, kanamicina, amikacina, ansamicina, ofloxacina, ciprofloxacina.

15.1.2.3. Mecanisme de acțiune

Mecanismele de acțiune specifice diferitelor grupe de medicamente antituberculoase, sunt:

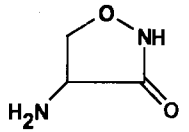
- Inhibiția sintezei acizilor grași (acizi cu număr mare de atomi de carbon), care sunt precursori ai acidului micolic, constituient major al peretelui bacterian: izoniazida.
- Inhibarea sintezei proteice prin:
  - complexarea ARN polimerazei (prin legarea de subunitatea β), cu scăderea formării ARN: rifampicina.
  - inhibarea sintezei proteice ribozomale prin fixarea pe subunitatea ribozomală 30S: streptomicina, kanamicina, amikacina.
- Inhibiția sintezei peretelui bacterian: cicloserina.
- Inhibiția ADN girazei bacteriene: ofloxacina, ciprofloxacina.
- Împiedicarea sintezei acidului folic prin antagonism competitiv cu acidul p-aminobenzoic: acid aminosalicilic.

Hidrazide



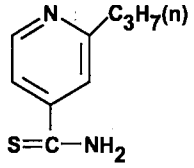
Izoniazida

Antibiotice



Cicloserina

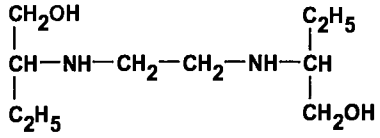
Derivați de tiocarbamidă



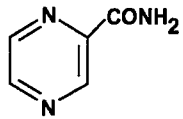
Protionamida

Etionamida

Alte structuri



Etambutol



Pirazinamida

Fig. XVII.18. Structurile chimice ale unor antituberculoase

15.1.2.4. Baze farmacoterapice

Tratamentul tuberculozei este reglementat prin ***Programul național antituberculos,*** care prevede o serie de măsuri menite să diminue frecvența bolii: medicație și servicii medicale gratuite, continuarea activității profesionale în cazul formelor necontagioase de boală (sub tratament antituberculos), reintegrarea socio-profesională a bolnavului când nu mai este contagios, etc.

Reguli privind chimioterapia antituberculoasă:

- Se aplică întotdeauna ***polichimioterapie***, sub ***supraveghere strictă medicală***, care are drept scop:
  - eradicarea infecției prin acțiune bactericidă (efect asupra micobacteriilor aflate în diviziune activă), sau bacteriostatică (efect asupra micobacteriilor semidormante, care nu sunt în diviziune).
  - eradicarea mutanților rezistenți.
- Se ține cont de tipul populației micobacteriene pe care acționează chimioterapicele antituberculoase, astfel:
  - CT active pe populații mari de bacili tuberculoși, aflate în multiplicare rapidă (la nivelul cavernelor, în mediu neutru): izoniazida, rifampicina, streptomicina, etambutol, acid aminosalicilic.
  - CT active pe populații mici de bacili tuberculoși, care se multiplică lent (în macrofage, în mediu acid): pirazinamida, izoniazida, rifampicina.
  - CT active pe bacili care se multiplică lent în leziuni cazeoase: rifampicina.
  - CT active asupra mutanților rezistenți : asocierea izoniazidă-rifampicină.
- Medicația de primă alegere o constituie antituberculoasele majore.
- Durata tratamentului este în general 6-8 luni, iar schemele de tratament sunt diferite:

- tratament continuu, 6 zile/săptămână (6/7) sau 7 zile/săptămână (7/7), în primele 2 luni;
- tratament intermitent, 3 zile /săptămână (3/7), în următoarele luni.

- Monitorizarea tratamentului se face pe baza examenului bacteriologic.
- ***Schemele de tratament*** cuprinse în Programul național antituberculos (Ordinul Ministerului Sănătății nr. 733/1997), sunt:
  a) *Regim de tratament antituberculos I,* aplicat în caz de tuberculoză pulmonară și extrapulmonară, tuberculoză contagioasă (durata tratamentului este 6-7 luni):
     - primele 2-3 luni, se face tratament continuu 6 zile/săptămână (6/7) sau 7 zile/ săptămână (7/7) cu: izoniazidă + rifampicină + pirazinamidă + streptomicină.
     - următoarele 4 luni (sau 6 luni), se face tratament intermitent, 3 zile/săptămână (3/7), cu asocierea izoniazidă + rifampicină.
  b) *Regim de tratament antituberculos II,* aplicat în forme ușoare de tuberculoză pulmonară și extrapulmonară (durata tratamentului este mai scurtă, 4-6 luni):
     - primele 2 luni, tratamentul este continuu, 6 zile/săptămână (6/7) sau 7 zile/ săptămână (7/7), cu asocierea izoniazidă + rifampicină + pirazinamidă;
     - următoarele 2-4 luni se aplică schema 3/7, cu asocierea izoniazidă + rifampicină.
  c) *Retratament* – aplicat în caz de recăderi sau eșec al chimoioterapiei inițiale (are durata 8 luni):
     - primele 2 luni, se asociază 5 chimioterapice antituberculoase: izoniazidă + rifampicină + pirazinamidă + streptomicină + etambutol;
     - luna a 3 a, se asociază 4 chimioterapice antituberculoase: izoniazidă + rifampicină + pirazinamidă + etambutol;

- următoarele 5 luni se asociază 3 chimioterapice antituberculoase: izoniazidă + rifampicină + etambutol.

Pentru micobacteriile rezistente la care primul retratament nu are efect, se adaugă antituberculoase minore.

Profilaxia tuberculozei active se face în cazurile:
- pozitivarea testului la tuberculină;
- la persoane aflate în contact cu bolnavi suferind de tuberculoză activă;
- bolnavi cu tuberculoză veche şi risc de reactivare ca urmare a unui tratament imunodepresiv, antineoplazic, intervenţii chirurgicale;

15.1.3. Chimioterapice antituberculoase majore

IZONIAZIDA

Fcin.:

Are biodisponibilitate orală crescută (aproximativ 90%). Circulaţia în sânge se face liber, nelegată de proteinele plasmatice. Trece în lichidul cefalorahidian, cu realizarea unor concentraţii reduse. Trece prin placentă şi în laptele matern. Are difuziune bună în lichidul pleural.

Biotransformarea se face la nivel hepatic cu formarea acidului izonicotinic (biotransformare prin acetilare). O parte se elimină renal nebiotransformată. Procesul de biotransformare prezintă polimorfism genetic, astfel:
- la acetilatorii lenţi, T1/2 este aproximativ 3,1 ore, eliminarea renală netransformată este de aproximativ 29% din doza administrată (risc major de cumulare în insuficienţa renală);
- la acetilatorii rapizi, T1/2 este aproximativ 1,1 ore, eliminarea renală netransformată este de aproximativ 7% din doza administrată.

Fdin.:

Este activă pe micobacterii aflate în faza de multiplicare (este preluată de bacili prin mecanism de transport activ şi opreşte înmulţirea acestora).

Are eficacitate redusă asupra bacteriilor semi-dormante. Afectează şi bacilii cuprinşi în celule.

Mecanismul acţiunii antibacteriene constă în inhibiţia sintezei acizilor graşi cu lanţ lung (precursori ai acidului micolic care intră în compoziţia peretelui bacterian).

Rezistenţa primară la izoniazidă, este redusă. *Rezistenţa secundară* şi selecţia de germeni rezistenţi apare în cazul *încărcăturilor bacteriene mai mari de 10^8*, atunci când tratamentul se face *exclusiv cu izoniazidă*. Unul dintre mecanismele posibile ale rezistenţei este scăderea captării chimioterapicului de către micobacterii. Riscul instalării rezistenţei este mai mic dacă se face polichimioterapie.

Ftox.:

Reacţiile adverse produse de izoniazidă, sunt:

Afectare *toxică hepatică* cu apariţia hepatitei după 1-2 luni de tratament (frecvenţa de apariţie este mai mare la vârstnici). În timpul tratamentului se impune supravegherea funcţiei hepatice.

Efecte datorate deficitului de piridoxină şi /sau inhibării MAO:
- *Nevrita periferică* (frecvenţa de apariţie este la aproximativ 15% din bolnavi), apare datorită analogiei structurale a izoniazidei cu piridoxina, aceasta anatagonizând competitiv piridoxal fosfatul. Pentru evitarea acestui fenomen, se asociază cu piridoxină, 10 mg zilnic.

- *Nevrită optică, dermatită, anemie* (efectele apar la tratament îndelungat şi se corectează prin administrarea de piridoxină 50-100 mg/zi)
- *Tulburări SNC: ameţeli, ataxie, convulsii, euforie, agitaţie, insomnie, scăderea capacităţii de memorizare, tulburări psihice* (efectele centrale sunt datorate atât deficitului de piridoxină, cât şi inhibiţiei MAO)
- *Tulburări digestive*: uscăciunea gurii, constipaţie, retenţie urinară (fenomene datorate inhibiţiei MAO).

Reacţii alergice: erupţii cutanate, febră, vasculită, sindrom reumatoid, sindrom lupic, anemie, trombocitopenie, agranulocitoză.

Fter., Fgraf.:

Indicaţia terapeutică este ca antituberculos major utilizat în tuberculoza pulmonară şi extrapulmonară. Este utilizată şi pentru profilaxia tuberculozei active.

Schemele de tratament cuprind:
- tratament continuu, 5 mg/kg corp (nu se depăşesc 300 mg/zi), administrarea făcându-se într-o singură priză la distanţă de mese;
- tratament intermitent, bisăptămânal, cu doza de 10 mg/kg.

În aceste situaţii se utilizează în asocieri polichimioterapice.

Pentru profilaxia tuberculozei se utilizează singură, în doză de 300 mg/zi la adult şi 5-10 mg/kg/zi la copii.

Dozele se reduc în insuficienţa hepatică şi în insuficeinţa renală (când valorile creatininei serice depăşesc 12 mg/100 ml).

Interacţiuni medicamentoase:

Farmacocinetice:
- antiacidele care conţin ioni monovalenţi, bivalenţi şi trivalenţi, scad absorbţia izoniazidei;
- acidul aminosalicilic, inhibă biotransformarea izoniazidei, cu creşterea concentraţiei plasmatice.

Farmacodinamice:
- asocierea cu rifampicina creşte riscul hepatotoxicităţii;
- asocierea cu etionamida creşte riscul tulburărilor psihice;
- asocierea cu fenitoina, duce la creşterea concentraţiei plasmatice a acesteia (prin inhibiţia enzimatică produsă de izoniazidă); apar reacţiile adverse caracteristice supradozării fenitoinei: ataxie, nistagmus, confuzie.

RIFAMPICINA

Fcin.:

Absorbţia orală este aproape completă. Se leagă de proteinele plasmatice în proporţie de 90%. T1/2 este aproximativ 3-5 ore la începutul tratamentului, apoi scade la 2-3 ore, datorită inducţiei enzimatice. Distribuţia în organism este foarte bună. Realizează concentraţii mari în plămân, ficat, bilă, urină (mai mari decât cele plasmatice). Trece în cazeumul tuberculos şi în abcese stafilococice. Trece în laptele matern.

Metabolizarea se face hepatic prin dezacetilare, cu formarea unui metabolit activ ca antituberculos. Se elimină prin bilă. Participă la circuitul enterohepatic.

Eliminarea renală se face sub forma metabolitului dezacetilat (concentraţiile urinare sunt de aproximativ 15 ori mai mari decât cele plasmatice). Prezintă risc de cumulare în insuficienţa hepatică şi renală

Fdin.:

Spectrul antimicrobian cuprinde:

- micobacterii: M. tuberculosis, M. kansassii, M. leprae;
- coci gram pozitiv: streptococ piogen, S. pneumoniae, Staph. aureus, Staph. epidermidis; este activă inclusiv pe tulpinile de stafilococi rezistenţi la meticilină şi /sau vancomicină;
- bacili gram pozitiv: Clostridium difficile;
- coci gram negativ: N. gonorrhoeae, N. meningitidis;
- bacili gram negativ: Legionella pneumoniae; la concentraţii mai mari este activă şi pe E. coli, Shigella, Klebsiella, Enterobacter;
- chlamidii;
- poxivirusuri.

Mecanismul acţiunii este bactericid, fiind activă mai ales pe germenii aflaţi în faza de diviziune rapidă. Efectul bactericid poate apare şi la micobacterii cu perioade scurte de activitate metabolică sau de creştere. Este activă pe germeni extracelulari şi germeni cuprinşi în fagocite.

Formează un complex cu subunitatea beta a ARN polimerazei, inhibând astfel formarea ARNm (împiedică sinteza proteică).

Rezistenţa se dezvoltă repede prin apariţia unei mutaţii care alterează ARN polimeraza. În tuberculoză se administrează în asociaţii polichimioterapice, pentru a evita instalarea rezistenţei.

Ftox.:

Reacţiile adverse produse de rifampicină, sunt:

- Efecte toxice hepatice: la tratament cronic apare creşterea transaminazelor hepatice, hepatită cu icter (reversibilă la oprirea tratamentului). Efectul este mai intens în cazul afecţiunilor hepatice în antecedente, la alcoolici, vârstnici, la asocierea cu alte medicamente hepatotoxice. În insuficienţa hepatică se reduce doza până la 5 mg/kg/zi.
- Aparat digestiv: greaţă, vomă, dureri abdominale.
- Reacţii alergice: prurit, erupţii cutanate, febră (mai rar purpură, leucopenie).
- SNC: oboseală, somnolenţă, cefalee, ataxie, confuzie.
- Sindrom imunoalergic cu febră, frison, mialgii (în sânge sunt prezenţi anticorpi antirifampicină). Fenomenul apare mai ales în cazul utilizării intermitente a rifampicinei.

Alte reacţii imunoalergice sunt: nefrita interstiţială, trombocitopenia, anemie hemolitică, şoc.

- Efect imunodepresiv moderat, în special pentru imunitatea mediată celular (*nu întârzie vindecarea tuberculozei*).
- Colorează urina în roşu.

CI:

- insuficienţă heptică;
- insuficienţă renală;
- primul trimestru de sarcină (primele 3 luni)

Fter. şi Fgraf.:

Se utilizează în tuberculoză pulmonară şi extrapulmonară, fiind medicament de elecţie în boala extensivă sau cavitară. Se asociază cu izoniazida, pirazinamida, etambutol, streptomicina. În cazul acestor asocieri, riscul rezistenţei este redus, iar durata tratamentului este mai scurtă.

Doza uzuală este 10 mg/kg (maxim 600 mg), zilnic sau 3 zile/săptămână, într-o priză, la distanţă de mese.

În cazuri grave se face perfuzie lentă 10 mg/kg/zi.

Alte indicaţii de excepţie:

- endocardita stafilococică complicată (se asociază cu gentamicină sau vancomicină);
- osteomielită şi artrită septică cu stafilococ auriu (asociată cu cefalosporine şi aminoglicozide);

- pneumonia cu Legionella (asociată cu macrolide);
- lepră, în asociere cu dapsona sau clofazimina;
- pentru profilaxia meningitei meningococice (pentru sterilizarea purtătorilor asimptomatici.

Interacţiuni:

Farmacocinetice

Rifampicina, datorită efectului inductor enzimatic, scade efectele medicamentelor metabolizate hepatic: anticoagulante orale, beta adrenolitice, contraceptive orale, diazepam, digitalice, sulfamide hipoglicemiante, antiaritmice (disopiramida, mexiletina, chinidina), antiastmatice (teofilina).

Creşte toxicitatea hepatică a izoniazidei.

ETAMBUTOL

Fcin.:

Are absorbţie bună după administrare orală, cu o biodisponibilitate mai mare de 70%. Realizeză concentraţii plasmatice mai mari în cazul administrării i.m. şi i.v. Legarea de proteinele plasmatice este redusă (20-30%). Realizeză concentraţii mari în plămân (de 5-9 ori mai mari faţă de concentraţia plasmatică). Trece bariera hematoencefalică mai ales când meningele este inflamat (util în meningita tuberculoasă).

Trece prin placentă, dar nu trece în laptele matern. După administrare orală se metabolizează în ficat, eliminarea făcându-se prin scaun şi urină ca metaboliţi sau ca substanţă activă. După administrare injectabilă se elimină aproape în întregime renal, în formă nebiotransformată.

Fdin.:

Mecanismul acţiunii antituberculoase este bacteriostatic (probabil prin inhibarea sintezei ARNm şi a metabolismului bacililor). Este activ asupra bacililor extracelulari şi intracelulari. Efectul bacteriostatic apare numai la bacili aflaţi în faza exponenţială de multiplicare.

Este foarte activ pe M. tuberculosis (efectul bacteriostatic apare la concentraţii plasmatice reduse) şi mai puţin activ pe M. kansassii (sunt necesare concentraţii plasmatice mai mari).

Rezistenţa se instalează rapid în cazul utilizării ca medicaţie unică.

Ftox.:

Reacţiile adverse produse de etambutol, sunt:

Nevrită optică (are loc afectarea fibrelor nervoase centrale şi periferice), cu apariţia unor tulburări caracteristice: scăderea acuităţii vizuale, discromatopsie pentru roşu şi verde, scotom central. Fenomenul apare în cazul administrării zilnice în doză de 25 mg/kg corp (la doze mai mari, frecvenţa si gravitatea acestei reacţii adverse este mai mare) şi de regulă este reversibil la întreruperea tratamentului.

Tratamentul cu etambutol se face sub control oftalmologic înaintea începerii administrării substanţei, la 3 săptămâni, şi apoi din 2 în 2 luni pe parcursul tratamentului.

Supraveghere particulară se impune în cazul pacienţilor predispuşi la tulburări neurologice: alcoolici cronici sau pacienţi care fac tratament cu disulfiram, cu antimalarice, fumători.

Alte reacţii adverse cu gravitate şi incidenţă redusă, sunt:

- tulburări digestive: anorexie;
- reacţii alergice erupţii cutanate, leucopenie;
- tulburări SNC: cefalele ameţeli, confuzie etc.

Fter. şi Fgraf.:

Este recomandat ca antituberculos major în poliochimioterapia iniţială şi în cazul retratamentului, fiind preferat la vârstnici şi la bolnavi fără tulburări oculare.

Dozele recomandate sunt de 25-30 mg/kg/zi (nu se depăşesc 1,5-2 g/zi), de 3 ori/săptămână. Se administrează oral, într-o singură priză zilnică.

În insuficienţa renală se reduc dozele.

PIRAZINAMIDA

Fcin.:

Absorbţia orală este aproape completă. Distribuţia în ţesuturi este foarte bună, inclusiv în LCR (realizează concentraţii eficiente în meningita tuberculoasă).

Epurarea se face predominant prin metabolizare.

Fdin.:

Are acţiune bactericidă asupra M.tuberculosis, în special pe populaţiile bacteriene mici, a căror multiplicare se face lent în macrofage, în mediu acid. Realizează sterilizarea leziunilor tuberculoase.

Rezistenţa secundară a micobacteriilor se dezvoltă rapid dacă s-ar folosi ca monoterapie antituberculoasă, de aceea este inclusă obligatoriu în schemele polichimioterapice.

Ftox.:

Reacţiile adverse produse de pirazinamidă, sunt:

- *efect toxic hepatic*, manifestat prin hepatită cu icter şi creşterea transaminazelor serice; mai rar poate produce necroză hepatică letală (efectul este prezent în cazul utilizării dozelor mari);
- *creşterea acidului uric în sânge,* ca urmare a diminuării excreţiei acestuia (este contraindicată administrarea în gută);
- *tulburări digestive,* manifestate prin greaţă, vomă, anorexie;
- *reacţii alergice:* erupţii cutanate, febră, fotosensibilizare.

Contraindicaţii:

- gută;
- sarcină;
- bolnavi cu porfirie;
- diabetici.

Fter.:

Este antituberculos major, fiind indicată în schemele polichimioterapice ca tratament iniţial în forme grave de tuberculoză pulmonară.

Dozele recomandate sunt: 30-40 mg/kg/ zi, de 3 ori pe săptămână.

STREPTOMICINA

Fcin.:

Absorbţie digestivă redusă cu eliminare integrală prin scaun după administrare orală.

Difuziune redusă în ţesuturi şi LCR. În lichidul pleural realizează concentraţii active. După administrarea i.m. concentraţiile sanguine active se menţin 8-12 ore.

Traversează placenta, realizând la făt concentraţii de 50% faţă de concentraţia mamei. Legarea de proteinele plasmatice se face în procent mic (aprox. 30 %).

După administrare i.m. se elimină renal, în formă activă, realizând concentraţii mai mari decât în sânge (500mcg/ml).

T1/2 este 2-4 ore la adulţi normali, dar creşte în insuficienţă renală (la un clearence al creatininei de 10 mg/ml, T1/2 poate ajunge la 52-120 ore). T1/2 la nou-născuţi şi prematuri este aproximativ 7 ore. Se elimină în cantităţi mici şi prin bilă, unde realizează niveluri terapeutice.

Fdin.:

Mecanismul acţiunii antibacteriene este bactericid, prin fixare la nivelul subunităţilor ribozomale 30S şi inhibarea sintezei proteice. Nu acţionează asupra germenilor intracelulari (nu poate eradica tuberculoza).

Spectrul antimicrobian cuprinde:

- bacili gram negativ: Klebsiella, Salmonella, Shigella, Haemophilus influenzae, Brucella, Pasteurella;
- coci gram pozitiv: stafilococi;
- coci gram negativ: meningococi.
- bacilul Koch uman (inhibiţia faţă de M. tuberculosis apare la CMI cuprinse între 2-5 mcg/ml;
- micobacterii atipice: M. kansasii M. avium intracelullare (unele tulpini).

Rezistenţa bacteriană se instaleată lent pentru bacilul Koch (30-60 zile).

Rezistenţa pentru bacilul Koch poate fi întârziată prin asocierea cu alte chimioterapice.

Ftox.:

Toxicitatea sistemică este relativ mare, şi este dependentă de durata tratamentului, doza zilnică, calea de administrare, factori individuali.

- SNC: lezarea perechii a 8-a de nervi cranieni cu tulburări vestibulare: ameţeli, tulburări de echilibru, frecvente la vârsnici şi renali (pot fi reversibile în 10-18 luni de la oprirea administrării sau pot fi definitive), tulburări auditive (pierderea acuităţii auditive).
- Rinichi: nefrotoxicitate redusă.
- Reacţii alergice: erupţii cutanate însoţite uneori de febră, prurit, eozinofilie.
- Ochi: scotoame prin afectarea nervului optic.

Fter.:

Este indicată în principal în tratamentul tuberculozei, fiind un antituberculos major. Constituie alternativa tratamentului cu etambutol, fiind preferată în cazurile în care nu se poate face control oftalmologic (obligatoriu pentru etambutol). Este utilizată în asociaţii polichimioterapice, în primele 2 luni de tratament în forme grave de tuberculoză pulmonară şi extrapulmonară.

În infecţii cu ceilalţi germeni sensibili are utilizare limitată datorată reacţiilor adverse.

Fgraf.:

Doza recomandată pentru tratamentul tuberculozei este în general 20 mg/kg, (fără a depăşi 1g). Administrarea se face zilnic în scheme de tratament 6/7 sau 7/7, sau intermitent 3 zile/săptămână.

15.1.4. Chimioterapice antituberculoase minore

ETIONAMIDA

Fcin.:

Absorbţia orală este incompletă. Distribuţia în ţesuturi este bună, cu realizarea de concentraţii active în lichidul cefalorahidian. Epurarea se face prin metabolizare.

Fdin.:

Acţionează asupra M. tuberculosis prin inhibarea sintezei proteice, atât pe germenii intracelulari cât şi pe germenii extracelulari.

Rezistenţa se dezvoltă rapid.

Ftox.:

Produce reacţii adverse frecvente, care de multe ori impun oprirea tratamentului:

- Hepatice: afectare toxică a ficatului cu creşterea transaminazelor serice şi icter; pe parcursul tratamentului se monitorizează funcţia hepatică (efectul toxic hepatic este potenţat în asociere cu pirazinamida).

- Tulburări neurologice şi psihice: polinevrite, convulsii, depresie (tulburările neurologice sunt potenţate în cazul asocierii cu izoniazida).
- Reacţii alergice manifestate prin erupţii cutanate.
- Tulburări endocrine: ginecomastie.
- Hipotensiune ortostatică.

Este contraindicată administrarea în:
- sarcină
- insuficienţă hepatică

Fter. şi Fgraf.:

Medicaţie de alternativă în tuberculoză, administrată în asociere cu alte chimioterapice antituberculoase. Administrarea se face oral, astfel:
- adult, 0,5-1g/zi;
- copii mai mici de 10 ani 15-25 mg/kg.

ACID AMINOSALICILIC

Fcin.:

Absorbţie digestivă rapidă, distribuţie largă în ţesuturi, lichide biologice şi cazeum. Nu realizează concentraţii eficiente în LCR. Se elimină renal ca atare, netransformat, sau sub forma unui metabolit acetilat.

Fdin.:

Are efect bacteriostatic prin împiedicarea sintezei acidului folic (antagonizează competitiv acidul p-aminobenzoic). Eficacitatea ca antituberculos este redusă.

Ftox.:

Produce reacţii adverse frecvente:
- iritaţie gastrică;
- hepatită;
- reacţii alergice:
- leucopenie;

Fter. şi Fgraf.:

Este antituberculos de rezervă, utilizat sub formă de sare sodică sau potasică, oral în doză de 8-12 g/zi, fracţionat în 3-4 prize la mese.

CICLOSERINA

Fcin.:

Are absorbţie orală bună şi distribuţie largă în ţesuturi. Realizează concentraţii active în lichidul cefalorahidian.

Eliminarea se face renal, în proporţie mare netransformată. T1/2 prezintă variabilitate interindividuală mare, 3-15 ore (creşte în insuficienţa renală).

Fdin.:

Spectrul antibacterian este larg, fiind activă pe M. tuberculosis şi pe micobacteriile atipice.

Mecanismul acţiunii este bactericid şi constă în inhibarea formării peretelui bacterian (deoarece este analog structural al D-alaninei, inhibă enzimele care sintetizează peptidoglicanul).

Ftox.:

Produce frecvent reacţii adverse toxice neuropsihice: hiperactivitate motorie, până la convulsii, depresie sau psihoze.

Fter. şi Fgraf.:

Antituberculos minor, administrat oral 500 mg-1g/zi (în 2 prize zilnice).

CAPREOMICINA

Fcin.:

Absorbţie orală redusă. Se administrează intramuscular.

Fdin.:

Inhibă sinteza proteică şi acţionează specific pe bacilul Koch.

Ftox.:

RA sunt frecvente:
- afectare toxică renală
- tulburări vestibulare
- pierdere de electroliţi: calciu şi potasiu

Fter. şi Fgraf.:

În forme grave de tuberculoză, rezistentă la alte chimioterapice antituberculoase, se administrează iniţial (2-4 luni) 1g zilnic, apoi 1g de 2-3 ori/săptămână. Întotdeauna intră în asociaţii polichimioterapice.

RIFABUTIN

Fdin.:

Derivat al rifampicinei, care acţionează în principal asupra micobacteriilor atipice: M. fortuitum şi M. marinum. Utilă în forme de tuberculoză, rezistente la rifampicină.

Se utilizează pentru profilaxia infecţiei diseminate cu M.avium la bolnavi cu SIDA, în stadiu avansat.

Ftox.:

Reacţiile adverse produse de rifabutin, sunt:
- tulburări digestive;
- erupţii cutanate;
- tulburări sanguine: trombocitopenie;
- hepatită;
- artralgii, mialgii.

15.2. CHIMIOTERAPICE ACTIVE ÎN LEPRĂ

15.2.1. Baze microbiologice şi patologice

➢ **Lepra** (boala Hansen), este o infecţie cronică, granulomatoasă, care atacă pielea şi nervii periferici şi este produsă de M. leprae.

Poate să apară la orice vârstă, dar frecvenţa cea mai mare se înregistrează în copilărie. Se transmite prin contact direct, iar perioada de incubaţie este 3-5 ani.

Boala clinică se poate manifesta sub formele:
- Lepra precoce sau nedefinită - leziunile cutanate sunt discrete (macule sau papule hipo- sau hiperpigmentate), iar în zona respectivă este prezentă anestezia sau parestezia.
- Lepra tuberculoidă – apar leziuni hipopigmentate delimitate net, profund anesteziate, lipsite de glande sudoripare şi foliculi piloşi. Simptomul predominant este durerea nevritică.
- Lepra lepromatoasă – afectare cutanată extinsă şi simetrică faţă de linia mediană. La nivel cutanat leziunile sunt sub formă de macule, noduli, papule, cu margini neclar delimitate (localizări specifice pe: faţă, urechi, articulaţiile pumnilor, coate, fese, genunchi). Apare hipoestezie difuză.

15.2.2. Baze farmacologice

Reprezentanţi:

În terapie se utilizează curent substanţele: ***dapsona, clofazimina, rifampicina.*** În curs de evaluare, sunt ***macrolidele (claritromicina), fluorochinolonele (ofloxacina), tetracicline (minociclina).***

DAPSONA

Fcin.:

Are absorbţie lentă şi completă din tubul digestiv. T1/2 este aproximativ 28 ore. Are distribuţie bună în ţesuturi, cu acumulare în muşchi, ficat, rinichi şi piele.

Biotransforamrea se face prin acetilare, distingându-se 2 grupe de acetilatori: lenţi şi rapizi. Participă la circuitul enterohepatic.

Eliminarea se face renal, ca metaboliţi conjugaţi.

Fdin.:

Este activă pe M. tuberculosis şi M leprae, fiind utilizată exclusiv în tratamentul leprei. Efectul antibacterian este asemănător sulfamidelor (scăderea sintezei acidului folic).

Ftox.:

Reacţiile adverse produse de dapsonă, sunt:
- sanguine: hemoliză, la doze mari, methemoglobinemie;
- tulburări nervoase: insomnie, nervozitate, tulburări psihotice;
- tulburări digestive: greaţă, vomă, anorexie;
- dermatită alergică.

Fter. şi Fgraf.:

Lepra multibacilară (schemă recomandată de OMS):
- tratament cu durată 2 ani
- 100 mg dapsonă + 50 mg clofazimină, zilnic; se adaugă 600 mg rifampicină şi 300 mg clofazimină o dată/lună (sub supraveghere medicală)
- dacă greutatea corporală este sub 35 kilograme, tratamentul se face cu dozele: 50 mg dapsonă + 50 mg clofazimină, zilnic; se adaugă 450 mg rifampicină şi 300 mg clofazimină o dată/lună (sub supraveghere medicală)

Lepra paucibacilară (schemă recomandată de OMS):
- durata tratamentului 6 luni, cu următoarea schemă: 100mg dapsonă/zi + 600 mg rifampicină/ o dată pe lună.

CLOFAZIMINA

Fcin.:

Absorbţie orală bună. Se acumulează mai ales în ţesutul gras subcutanat şi în sistemul reticuloendotelial. Din depozite, se eliberează lent.

Eliminarea se face renal, netransformată, prin glandele sebacee şi sudoripare.

Fdin.:

Acţiune bacteriostatică, prin fixare pe ADN bacterian. Are efect antiinflamator, util în combaterea reacţiilor produse de M. leprae.

Ftox.:

Reacţiile adverse ale clofaziminei, sunt:
- colorarea pielii şi a leziunilor leproase în roşu-brun ;
- uscăciunea pielii, prurit;
- fotosensibilizare;
- erupţii acneiforme;
- tulburări gastrointestinale: crampe, diaree.

Fter. şi Fgraf.:

Administrarea se face oral, astfel:
- în lepra multibacilară se asociază dapsonei, conform schemei de tratament descrisă anterior;
- în lepra paucibacilară se utilizează ca înlocuitor al dapsonei în caz de instalare a rezistenţei la aceasta.

15.3. CHIMIOTERAPICE ACTIVE ÎN INFECŢIILE PRODUSE DE MICOBACTERII ATIPICE

15.3.1. Baze microbiologice şi patologice

Micobacteriile atipice produc la om infecţii cu localizări diferite, astfel:
- la nivel pulmonar: M. kansassii, M. avium intracelullare, M. chelonae;
- la nivel ganglionar: M. scrofulaceum;
- la nivelul pielii şi ţesuturilor moi: M. fortuitum, M. ulcerans.

15.3.2. Baze farmacologice

Grupele de AB şi CT antimicrobiene active în infecţiile produse de micobacteriile atipice, sunt:
- carbapenemi: imipenem;
- macrolide şi sinergistine: claritromicina, azitromicina;
- aminoglicozide: streptomicina, tobramicina, amikacina;
- tetracicline: doxiciclina, minociclina;
- sulfamide antibacteriene în asociere cu trimetoprim: sulfametoxazol – trimetoprim;
- fluorochinolone: ciprofloxacină, ofloxacină;
- antituberculoase: izoniazida, etambutol, rifampicina, rifabutin, ansamicina.

În tabelul nr. XVII.2 sunt prezentate micobacteriile atipice care pot produce boli la om, precum şi tratamentul medicamentos aplicat în situaţiile respective.

TABELUL XVII.2

Micobacterii atipice, bolile produse de acestea la om, tratament medicamentos (după Katzung, G.B., 2001, modificat)

Specia	*Manifestări clinice*	*Tratament*
M. kansasii	Infecţie pulmonară, asemănătoare tuberculozei, dar cu severitate mai mică.	Ciprofloxacină, claritromicină, etambutol, izoniazidă, trimetoprim-sulfametoxazol.
M. marinum	La nivelul pielii apar noduli care se extind după o distribuţie limfatică, leziuni verucoase sau ulceraţii (apare la persoane care desfăşoară activităţi acvatice ca înnotul sau lucrul cu rezervoarele de peşte).	Amikacină, claritromicină, etambutol, doxiciclină, minociclină, rifampicină, trimetoprim-sulfametoxazol.
M. scrofulaceum	Infecţia se caracterizează prin apariţia adenitei în special la nivelul ganglionilor submandibulari.	Amikacină, macrolide, rifampicină, streptomicină.
M. avium intracelullare	Infecţii pulmonare, mai ales la pacienţi suferind de boli cronice; infecţii diseminate la pacienţii cu HIV.	Amikacină, azitromicină, claritromicină, ciprofloxacină, etambutol, etionamidă.
M. chelonae	Infecţii pulmonare şi diseminate.	Amikacină, doxiciclină, imipenem, macrolide, tobramicină.
M. fortuitum	Frecvent produce infecţii ale pielii şi ţesuturilor moi (posttraumatic sau postoperator).	Amikacină, cefoxitin, ciprofloxacină, doxiciclină, ofloxacină, trimetoprim-sulfametoxazol.
M. ulcerans	Produce ulcerele Buruli sau Baimsdale, caracterizate prin leziuni ulcerative ale suprafeţelor de extensie a extremităţilor.	Izoniazidă, streptomicină, minociclină.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Angelescu M., Terapia cu antibiotice, Ed. Medicală, Bucureşti, 2001, 37-92.
2. Chiotan M., Boli infecţioase, Ed. Naţional, Bucureşti, 1997, 31-129.
3. Dobrescu D., Farmacoterapie practică, Vol. I, Ed. Medicală, Bucureşti, 1989, 11-85.
4. Gimenez F., Brazier, M., Calop J., Dine T., Tchikpe, L., Pharmacie clinique therapeutique, Masson, Paris, 2000, 721-726.
5. Chambers H.F., Petri W.A. jr, Chemotherapy of Microbial Diseases, Sect. VIII, în Goodman & Gilman's, The pharmacological basis of therapeutics, tenth ed., Ed. Mc Graw-Hill, International ed., 2001, 1141-1295.
6. Isselbacher K.J., Braunwald E., Wilson J.D., Martin J.B., Fauci A.S., Kasper D.L. în Harrison-Principii de medicină internă, ed. a XIII a, Ed. Orizonturi, Ed. Lider, Bucureşti, 1995, 159-266.
7. Katzung G.B., Basic & Clinical Pharmacology, eight ed., 2000, 754-803.
8. Nechifor, M., Terapia antibacteriană, antifungică şi antivirală în stomatologie, Ed, Glissando, 2002.
9. Stroescu V., Bazele farmacologice ale practicii medicale, Ediţia a VII a, Ed. Medicală, Bucureşti, 2001, 1194-1306.

XVIII. CHIMIOTERAPIA ANTIMICOTICĂ

Secţiunea

1. BAZE MICROBIOLOGICE ŞI FIZIOPATOLOGICE

Micozele sunt afecţiuni infecţioase cauzate de fungi patogene (ciuperci microscopice).

Fungii sunt organisme eucariote care fac parte din regnul vegetal, nu conţin clorofilă, astfel fiind obligate să se nutrească prin absorbţie; sunt saprofite sau parazite. Fungii unicelulari sunt denumiţi *levuri* (drojdii) şi se reproduc asexuat, iar cei pluricelulari *mucegaiuri* şi se reproduc asexuat sau sexuat.

Orice ciupercă tipică este formată din două părţi:

- o parte vegetativă denumită *tal*;
- o parte de reproducere (care ia naştere din tal) denumită *spor*.

În cadrul metabolismului lor unii fungi produc o serie de substanţe, unele folositoare, *antibioticele*, altele dăunătoare, *toxinele*. Toxinele pot fi secretate de către ciupercă, *exotoxinele*, altele sunt puse în libertate numai după liza celulelor, *endotoxinele*. În plus, unele ciuperci secretă şi enzime litice cu proprietăţi necrozante pentru substrat.

În mod tradiţional, infecţiile fungice – *micozele* – se împart în două clase distincte: ***superficiale*** şi ***profunde*** (sau ***sistemice***). În consecinţă şi antifungicele sunt studiate în capitole separate: ***topice*** (sau ***locale***) şi ***sistemice***. În realitate această separare este arbitrară din mai multe puncte de vedere:

- antimicoticele din clasele de imidazoli, triazoli, poliene se utilizează atât topic cât şi sistemic;
- multe micoze superficiale se tratează atât topic cât şi sistemic;
- în anumite condiţii unele micoze superficiale pot evolua profund.

1.1. MICOZE SUPERFICIALE

Paraziţii fungici afectează cu precădere straturile superficiale ale pielii, anexele pielii (păr şi foliculi polisebacei), unghiile şi mucoasele. În funcţie de localizare se disting:

1.1.1. Epidermofiţii (epidermomicoze, dermatofiţii)

Au ca localizare pielea glabră şi se clasifică în:

- ***Herpesul circinat (tricofitic)***, cu localizare la nivelul pielii glabre, mai ales a extremităţilor şi pe faţă (la copil). Agenţii fungici (zoofili sau antropofili) uzuali sunt cei din genul *Trichophyton* (*T. violaceum, T. accuminatum, T. tonsurans, T. canis, T. verrucosum, T. quinckeanum*, etc).
- ***Pitiriasis versicolor*** cu localizare la torace şi gât (în special partea dorsală). Agentul parazit este *Malassesia* (*Microsporum*) *furfur*.
- ***Epidermofiţia inghinală*** (*tinea cruris*) cu localizare inghinală şi pe parte superioară internă a coapsei sub pliul inghino-crural, cu posibile extinderi regionale. Agenţii paraziţi obişnuiţi sunt: *Epidermophyton floccosum, E. inghinale, T. rubrum.*
- ***Epidermofiţia interdigitalo-plantară*** (*Tinea pedis*) cu localizare la picioare. Agenţii paraziţi obişnuiţi: *T. mentagraphytes* (*interdigitale*), *T. rubrum, T. floccosum.*

- ***Epidermofiţia mâinilor*** *(Tinea manum)* cu localizare la palme şi degete. Agenţii paraziţi sunt diferite specii de *Epidermophyton.*
- ***Eritrasma*** care are ca localizări preferenţiale faţa internă şi superioară a coapselor şi pliurile inghino-genitale. Agentul patogen este *Corynebacterium minutissimum,* care este astăzi considerat a fi de natură bacteriana şi nu fungică. Datorită asemănărilor clinice cu pitiriasis-ul versicolor şi a faptului că răspunde mai ales la antifungice (dar şi la antibacteriene) se încadrează in mod obişnuit la micoze.

1.1.2. Onicomicoze (tinea unguium)

Sunt localizate la una sau mai multe unghii de la mâini şi picioare. Agenţii paraziţi sunt specii de dermatofiţi din genul *Tricophyton* (în special *T. rubrum, T. violaceum, T. mentographytes).*

1.1.3. Pilomicoze

Sunt localizate la nivelul părului şi a foliculului polisebaceu. Se diferenţiază în pilomicoze uscate şi pilomicoze supurante.

1.1.3.1. Pilomicoze uscate

Afectează predominant pielea păroasă a capului copiilor de 7-14 ani; obişnuit dispar odată cu pubertatea.

- ***Microsporia.*** Agentul patogen obişnuit este *Microsporum canis.* Mai rar, *M. ferrugineum* şi *M. audouini.* Afectează foarte rar adulţii (barba şi alte regiuni păroase). Copii şi adulţii afectaţi pot face şi leziuni de herpes tricofitic pe pielea glabră (cu *M. canis*)
- ***Tricofiţia.*** De asemenea este foarte rar întâlnită la adulţi. Agenţii patogeni sunt mai multe specii de *Tricophyton (T. violaceum,* si mai rar *T. tonsurans* şi *T. quinckeanum).*
- ***Favusul*** întâlnit foarte rar astăzi. Cel mai adesea agentul patogen este *Tricophyton schonleini* (antropofil) şi mai rar *T. qiunckeanum* şi *T. galinae* (zoofili).

1.1.3.2. Pilomicoze supurante

Se găsesc sub două forme clinice:

- ***Kerion celsi,*** polimicoză supurantă a capului, specifică băieţilor de vârstă şcolară, mai rar la fetiţe şi adulţi (mai ales la bărbat, la barbă, dosul mâinilor şi antebraţelor). Agenţii etiologici: *Tricophyton mentographytes, T. qiunckeanum, T. tonsurans, T. verrucosum,* etc.
- ***Sicosisul tricofitic.*** Apare exclusiv la bărbaţi, la barbă şi mustăţi. Are aceiaşi agenţi etiologiči ca şi *kerion celsi.*

1.1.4. Candidoze

Nu au specificitate de vârstă sau sex, se dezvoltă pe piele, mai ales pe mucoase, pe semimucoase, în cavităţi (bucală, vaginală, prepuţială). În timp, prin cronicizare, se pot extinde în zonele învecinate sau la distanţă. Unii dermatologi le consideră micoze profunde sau cel puţin la graniţa dintre cele superficiale şi cele profunde. Agentul patogen este genul *Candida* mai ales *Candida albicans.*

Se pare ca majoritatea indivizilor sunt purtători de Candida saprofită din cadrul florei eubiotice ale pielii, mucoaselor şi cavităţilor. În anumite condiţii şi mai ales la imunocompromişi,

în cazul unor cure prelungite cu citostatice sau cortizoni, la debili şi subnutriţi, la diabetici, la cei sub antibioterapie cu spectru larg prelungită, ciuperca devine patogenă.

În funcţie de localizare candidozele pot fi:

- ***candidozele mucoaselor:*** bucală (a nou-născutului, copilului, adultului), a mucoasei genitale masculine, a mucoasei vulvo-vaginale;
- ***candidozele cutanate:*** ale adultului (intertrigourile candidozice), perionixisul şi onixisul candidozic (repliul periungheal), ale sugarului (perianal), granulomul candidozic (la copii imunodeficitari, în jurul cavităţii bucale).

1.2. MICOZE PROFUNDE (SISTEMICE)

Acest tip de micoze sunt mult mai rar întâlnite comparativ cu cele superficiale dar sunt mult mai grave şi mai greu de tratat; ele uneori debutează ca micoze superficiale care în anumite condiţii pot disemina.

Micozele profunde afectează straturile subcutanate. Poarta de intrare a parazitului fungic este epidermul, apoi se dezvolta în derm şi hipoderm de unde ciuperca invadează ţesuturile moi şi osoase subiacente; de asemenea poate migra la distanţă în viscere, ganglioni, etc. Uneori poarta de inrare poate fi cea respiratorie, prin inhalarea sporilor, infecţia primară fiind cea pulmonară.

1.2.1. Sporotricoza

Locul infecţiei primare este pielea (obişnuit la mână - noduli cu abcese) de unde infecţia se propagă la ganglionii limfatici zonali; mai rar are loc o diseminare sistemică (de obicei pulmonară).

Agentul patogen este *Sporotricum schenckii* (anaerob) şi se găseşte în pământ ca saprofit sau la plante ca parazit.

1.2.2. Micetomul (piciorul de Madura)

Localizarea este la nivelul piciorului, iar agenţii etiologici sunt multiplii, fie bacterii actinomicete: *Nocardia brasiliensis, N. asteroides, Streptomyces madurae, S. albus,* fie fungi din pământ: *Abscheria boydii, Madurella mycetomatis, Aspergillus fumigatus, Cephalosporium falciforme, Geotrichum candidum,* etc.

2. BAZE FARMACOLOGICE

Antimicoticele, în funcţie de mecanismul lor de acţiune pot fi fungicide sau fungistatice.

Pe baza toxicităţii lor, a spectrului antifungic şi a tipului micozei (superficială sau profundă) antimicoticele se administrează fie topic (local), fie pe cale generală (sistemic).

În cazul micozelor nefoliculare de obicei este suficient un tratament local; în cazul celor foliculare şi a onicomicozelor este necesar în majoritatea cazurilor un tratament sistemic prelungit (cel topic este numai adjuvant); micozele profunde necesită întotdeauna un tratament antifungic sistemic, intensiv şi de lungă durată.

2.1. CLASIFICAREA ANTIMICOTICELOR

Principalele criterii de clasificare sunt:

Proveniența şi structura chimică:

- *antibiotice*: amfotericina B, griseofulvina, nistatina, natamicina;
- *azoli* (*imidazoli, triazoli*): ketoconazol, miconazol, clotrimazol, econazol, fluconazol, itraconazol, tioconazol, voriconazol, isoconazol, bifonazol, fenticonazol, sertaconazol, flutrimazol;

- *alilamine*: terbinafina, naftifina;
- *alte structuri*: flucitozina, amarolfina, haloprogin, tolnaftat, nifuratel, tolciclat, ciclopirox.

Calea de administrare:
- *exclusiv local*: econazol, tioconazol, naftifina, amarolfina, haloprogin, tolnaftat, ciclopirox, bifonazol;
- *exclusiv sistemic*: voriconazol, griseofulvina, fluconazol, itraconazol;
- *local şi sistemic*: amfotericina B, nistatina, ketoconazol, miconazol, clotrimazol, flucitozina, terbinafina, natamicina.

Spectrul antimicotic:
- *spectru larg*: amfotericina B, natamicina, ketoconazol, miconazol, econazol, fluconazol, itraconazol, terbinafina, naftifina, amarolfina, ciclopirox;
- *spectru îngust*: griseolfulvina, clotrimazol, flucitozina, haloprogin, tolnaftat.

Antibioticele şi chimioterapice antifungice se utilizează în oftalmologie în unele infecţii fungice ale ochiului: keratite, blefarite, conjunctivite, endoftalmii.

Diferitele forme farmaceutice se administrează local în sacul conjunctival (soluţii, suspensii) sau se injectează local (subconjunctival, intravitros) sau chiar intravenos (**vezi tab. XVIII.1**).

Există preparate tipizate sau se pot prepara forme magistrale pentru calea de administrare precizată.

TABELUL XVIII.1.

Principalele antifungice utilizate în oftalmologie

Antifungicul	*Calea de administrare*	*Indicaţia*
Amfotericina B	local, soluţie 0,1%-0,5%	keratite şi endoftalmii fungice
	Injectare subconjunctivală, 0,8-1 mg	endoftalmii fungice
	Injectare intravitros, 5 μg	endoftalmii fungice
	Injectare i.v. (vezi doze)	endoftalmii fungice
Natamicina	local, suspensie 5%	blefarite, conjunctivite şi keratite fungice
Fluconazolul	oral (vezi doze)	keratite şi endoftalmii fungice
Ketoconazolul	oral (vezi doze)	keratite şi endoftalmii fungice
Miconazolul	local, soluţie 1%	keratite fungice
	Injectare subconjunctivală, 5-10 mg	endoftalmii fungice
	Injectare intravitros, 10 μg	endoftalmii fungice

În micozele superficiale se pot prescrie o serie de preparate oficinale sau magistrale conţinând ca substanţe active: acid salicilic, acid benzoic, acid boric, acid lactic, acid undecilenic (şi unele săruri: undecilenat de zinc, undecilenat de calciu), iod, iodură de potasiu, rezorcină, urotropină, formaldehidă. Aceste substanţe cu acţiune locală se condiţionează sub formă de: soluţii, suspensii, unguente, creme, pudre, etc.

2.2. ANTIBIOTICE

GRISEOFULVINA

Antibiotic extras din mediile de cultură de *Penicillium griseofulvum*, se poate obţine şi prin sinteză. Este practic insolubilă în apă.

Fcin.:
- administrată oral, are o absorbţie variabilă, dependentă de diametrul particulelor; pulberile ultramicronizate au Bd aprox. 50%;

- prezenţa grăsimilor creşte disponibilitatea pentru absorbţie;
- T1/2 plasmatic aprox. 24 ore;
- parţial se depozitează în piele, inclusiv în keratina celulelor precursoare ale fanerelor (realizând protecţie antifungică la nivelul fanerelor nou-crescute);
- eliminare renală sub formă parţial metabolizată.

Fdin.:
- fungistatic, cu spectru îngust, pe specii de dermatofiţi: *Microsporum, Epidermophyton* şi *Tricophyton.*

Mecanism de acţiune: pătrunde în celulele fungilor sensibili printr-un proces dependent de energie, apoi le inhibă mitoza prin perturbarea fusului ca urmare a interacţiunii cu microtubulii polimerizaţi (mecanism asemănător cu toxicele fusului).

Rezistenţă: se datorează probabil absenţei sistemului dependent de energie al celulei fungice.

Ftox.: la dozele terapeutice este în general bine suportată, rar reacţii adverse grave.

RA:
- nervos centrale: cefalee (obişnuit cedează în timpul tratamentului), nevrite periferice, oboseală, stări confuzive, tulburări de vedere, letargie;
- gastro-intestinale: uscăciunea gurii, pirosis, greaţă, vomă, diaree, flatulenţă, stomatite, hepatotoxicitate;
- hematologice: leucopenie, neutropenie, basofilie, monocitoză;
- renale: albuminurie şi cilindrurie (fără manifestări evidente de insuficienţă renală);
- cutanate: fotosensibilizare, recţii alergice, reacţii de tip "boala serului";
- alte reacţii adverse: la copii, reacţii de tip estrogenic, creşterea protoporfirinelor în fecale (tratamente prelungite).

Fepid.:

CI:
- sarcină (acţiune teratogenă la animale);
- porfirie;
- alergie specifică.

Fter.:
- pilomicoze (microsporie, tricofiţie, favus, sicosis) – tratament de câteva săptămâni;
- epidermofiţii (tinea cruris, tinea pedis, tinea manum) – tratament de câteva săptămâni + tratament local;
- onicomicoze (ale mâinilor – tratament 3-5 luni, ale picioarelor – tratament 8-12 luni).

Fgraf.:

Administrare orală – comprimate 125 mg;
- adulţi: - 500 mg-1g /zi (fracţionat la mesele principale);
- în infecţii severe şi/sau extinse 1,5-2 g /zi;
- copii: 5-15 mg /kg /zi.

Interacţiuni:
- barbituricele îi scad absorbţia (Bd) şi acţiunea (prin inducţie enzimatică);
- prin inducţie enzimatică scade acţiunea anticoagulantelor orale şi a anticoncepţionalelor orale;
- consumul de alcool poate declanşa reacţii de tip disulfiram.

AMFOTERICINA B

Antibiotic cu structură de macrolidă polienică; puţin solubil în apă.

Fcin.:
- administrată oral are absorbţie neglijabilă;
- administraţa i.v. în perfuzie (0,5 mg/kg) realizează concentraţii plasmatice active în aprox. 24 ore;

- distribuţie largă în organism, străbate relativ greu barierele;
- legarea de proteinele tisulare creşte T1/2 la aprox. 11 zile;
- se elimină lent prin urină (în majoritate nemetabolizată) şi parţial prin bilă.

Fdin.:
- în funcţie de concentraţie şi/sau ciupercă are acţiune fungicidă sau fungistatică;
- are şi proprietăţi imunostimulatoare (fără utilizare clinică).

Spectru antimicotic (larg): *Candida albicans, Cryptococus neoformans, Blastomices dermatitidis, Histoplasma capsulatum, Sporotrix schenckii, Coccidioides immitis, Paracoccioides brasiliensis, Aspergillus fumigatus, Penicillium marneffei, Mucor.*

Mecanism de acţiune: prin centrii săi activi (lipofili şi hidrofili) se leagă ireversibil de structurile steroidice ale membranelor fungice – mai ales de ergosterol – dezorganizând permeabilitatea; se formează pori şi canale prin care efluează K^+ (şi alţi ioni) şi unele molecule mici cu consecinţe antifungice. Adiţional, lezează celulele fungice prin procese oxidative. Creşterea permeabilităţii membranare permite influxul altor antifungice sau antibiotice (flucitozina, rifampicina, minociclina) cu care apoi acţionează sinergic (în cazul asocierii).

Rezistenţă: este foarte rară, se explică prin scăderea cantităţii sau modificarea structurii ergosterolului membranar.

Are acţiune limitată faţă de unele protozoare: *Leishmania brasiliensis* şi *Naegleria fowleri*; este relativ inactivă faţă de *Candida lusitaniae.*

Ftox.:
- toxicitatea mare limitează utilizarea sistemică;
- administrarea sistemică numai în condiţii de spitalizare cu monitorizarea funcţiei renale, formulei sanguine şi a echilibrului electrolitic;

RA:
- la doze mari (peste 3g/ cură) afectare toxică a rinichiului;
- la doze terapeutice majoritatea indivizilor prezintă hematurie, cilindrurie, hipomagneziemie şi hipokaliemie cu acidoză (modificări EKG, slăbiciune musculară), valori crescute ale creatininei si ureei în sânge;
- toate manifestările sunt în mod obişnuit lent reversibile;
- în timpul perfuziei se pot produce:
  - febră cu frisoane, greaţa, vomă, diaree, mialgii, artralgii, flebită locală;
  - aritmii (foarte rar fibrilaţie ventriculară), modificări tensionale (hTA, şoc);
  - reacţii alergice (relativ rar);
- în timpul tratamentului, uneori apare progresiv o anemie hipocromă normocitară (probabil din cauza unui deficit de eritropoetină – se poate administra eritropoetină recombinată), mai rar leucopenie şi trombocitopenie;
- în cazul injectării i.rahidiene pot apărea cefalee, dureri lombare şi în membrele inferioare, parestezii, dificultate în micţiune;
- pentru limitarea manifestărilor unor reacţii adverse, în premedicaţia perfuziei se poate administra aspirină (sau alt analgeto-antipiretic), antihistaminic, hidrocortizon hemisuccinat.

Fepid.:
- se administrează cu mare prudenţă în insificienţa renală;
- nu se asociază cu medicamente nefrotoxice;.

Fter şi Fgraf.:
- în micozele sistemice grave se administrează în perfuzie i.v., în soluţie glucozată 0,01 % la pH > 4,2 , 0,5-1 mg/kg/zi timp de 8-10 ore; perfuzii zilnice sau una la două zile, timp de 4-12 săptamâni; doza totala într-o cură este de 1-3 g;

- în meningite se injectează i.rahidian lent, 0,1-0,5 mg în 5 ml apă distilată şi apoi diluat cu lichid cefalorahidian, de 2-3 ori/ săptămână (pe lângă doza i.v.);
- la nevoie se poate introduce în vezica urinară, cavităţile pulmonare, intraarticular, în sacul conjuctival, intravitros, etc;
- în candidozele cutaneo-mucoase se administrează local (creme şi loţiuni 3 %), de 2-4 ori/ zi;
- în candidozele tubului digestiv se administrează suspensii buvabile, iar în candidozele vaginale – comprimate vaginale;
- administrările topice sunt practic lipsite de reacţii adverse.

NISTATINA

Antibiotic polienic extras din culturile de *Streptomices nourei.* Din punct de vedere structural şi al mecanismului de acţiune este asemănătoare amfotericinei B.

Fcin.:
- administrată oral se absoarbe în cantităţi mici, insuficiente pentru acţiune sistemică;
- nu este inactivată în tubul digestiv;
- se elimină prin fecale în majoritate nemetabolizată;
- după administrare topică (piele, mucoase) nu se absoarbe.

Fdin.:
- acţiune antimicotică prin mecanism asemănător amfotericinei B;
- acţiune fungicidă sau fungistatică în funcţie de concentraţie.

Spectru antimicotic (îngust), cuprinde fungi implicaţi în micoze superficiale (levuri şi fungi imperfecţi): *Candida albicans, Cryptococus neoformans, Histoplasma capsulatum, Microsporum audouini, Epidermophyton, Tricophyton;* este inactivă faţă de actinomicete şi bacterii.

Rezistenţă: nu a fost descrisă rezistenţa fungilor la nistatină.

Ftox.:
- după administrare orală poate produce greaţă, vomă, diaree;
- administrată topic este foarte bine tolerată.

Fter.: este indicată în candidoze cutaneo-mucoase:
- buco-faringiene
- vulvo-vaginale
- digestive
- tricofiţie
- pitiriasis

Fgraf.:
- în candidozele intestinale se administrează 500.000-1.000.000 u.i. de 3 ori/ zi (oral, comprimate);
- în candidozele vaginale – 100.000 u.i. o dată/ zi (comprimate vaginale);
- în candidozele cutaneo-mucoase – 100.000 u.i./ g (unguente sau suspensii).

NATAMICINA

Antibiotic extras din culturile de *Stereptomyces natalensis.*

Fcin.: absorbţie redusă după administrarea orală.

Fdin.: proprietăţi antifungice cu spectru larg: levuri şi dermatofiţi, de asemenea Aspergillus, Trichomonas.

Ftox.: în general este bine suportată.
- administrată oral: greaţă, vomă, anorexie,diaree;
- administrată local: uneori iritaţii.

Fter.:
- oral în candidoza intestinală;
- local în candidoză, tricomonază, keratită fungică, micoze respiratorii (inhalator).

Fgraf.:
- oral: 100 mg dimineaţa şi la prânz, 200 mg seara (după mese); copii până la 12 ani 100 mg de 2-4 ori/ zi. Tratament obişnuit: 7-10 zile (la nevoie, mai mult);
- local: creme 2%, suspensii 5%, inhalaţii cu o suspensie a 0,5 mg.

2.3. AZOLI (IMIDAZOLI, TRIAZOLI)

Azolii antifungici cuprind două clase: imidazoli şi triazoli. Au spectru şi mecanism de acţiune identic.

Derivaţii triazolici (spre deosebire de cei imidazolici) sunt administrabili sistemic, se metabolizează foarte lent şi au un efect minim asupra sintezei steroizilor umani (sintezele şi cercetările clinice sun orientate spre aceşti compuşi)

Farmacodinamie

Spectru antifungic: larg, fungicizi sau fungistatici, în funcţie de concentraţie; cuprinde:
- *Candida albicans, C.tropicalis, C. glabrata, C. neoformans;*
- *Blastomyces dermatitidis;*
- *Histoplasma capsulatum;*
- *Coccidioides immitis;*
- *Paracoccidioides brasiliensis;*
- specii de dermatofiţi: *Tricophyton, Malassezia (Microsporum) furfur, Epidermophyton, Corynebacterium minutissimum.*

Sunt mai putin afectaţi: *Aspergillus spp., Spirotrichum schenckii;*

Sunt rezistenţi: *Candida krusei* si agentii mucormicozelor (*Phycomycetes,* ordinul *Mucorales: Mucor, Absidia* si *Rhizopus*).

Mecanism de acţiune: inhibă C-14α-steroldemetilaza (o enzimă a citocromului P-450), astfel blochează transformarea lanosterolului în ergosterol (steroid esenţial al membranei fungice); consecutiv creşte permeabilitatea membranară.

Dezvoltarea rezistenţei este rară, probabil prin creşterea sintezei fungice de C-14 α steroldemetilază.

2.3.1. Imidazoli

KETOCONAZOL

Derivat de imidazol, fungicid cu spectru larg, activ în micoze superficiale şi sistemice.

Fcin.:
- se dizolvă în pH-ul intens acid al stomacului;
- absorbţia variabilă în funcţie de aciditatea gastrică;
- antiacidele şi antisecretoarele gastrice (H_2-blocantele, inhibitorii pompei protonice, etc.) şi didanosina (care prin conţinutul de sistem tampon scade aciditatea gastrică, vezi anti-HIV) scad toate Bd ketoconazolului;

- concentraţia plasmatică şi T1/2 sunt dependente de doza administrată (la 200, 400, 800 mg corespund Cp de 4, 8, respectiv 20 mcg/ml şi T1/2 de 1,5; 4; respectiv 7-8 ore);
- în sânge se găseşte numai 1% sub forma liberă (84% legat de albumine şi 15% de eritrocite);
- distribuţia este limitată; în LCR doar 1% din Cp, ineficace în meningitele fungice, dar realizează concentraţii ridicate în fluidele vaginale;
- metabolizare hepatică aproape totală;
- eliminare preponderent biliară, restul urinară (1% sub formă nemetabolizată)

Fdin.: vezi azoli.

Ftox.: prezintă multe reacţii adverse, majoritatea dependente de doză.

RA:
- tulburări gastrointestinale: greaţă, vomă, dureri abdominale, diaree;
- tulburări endocrine (sunt consecutive afectării sistemului enzimatic al citocromului P-450): inhibă sinteza steroizilor corticosuprarenali (testosteron în special, glucocorticoizi), la doze mari poate produce ginecomastie, scăderea libidoului, oligospermie, impotenţă, tulburări menstruale;
- hepatotoxicitate; este relativ rară dar poate sa fie gravă (hepatită toxică), se impune controlul transaminazelor;
- altele: rar alergice, cefalee somnolenţă, ameţeli.

Fepid.:

CI:
- sarcină (acţiune teratogenă la animale);
- femei care alăptează (se elimină parţial prin lapte);
- asocierea cu amfotericina B (îi antagonizează acţiunea antifungică).

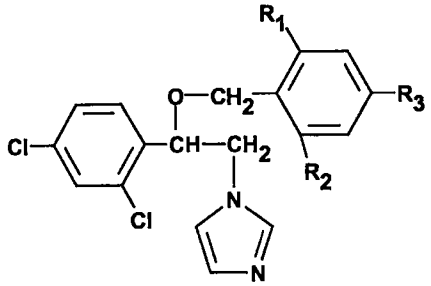
Fter.: este indicat (avantajos) in micoze cronice (efectul apare lent şi este de durată) şi mai puţin în cele acute.
- Micoze sistemice şi de organ:
  - blastomicoze
  - histoplasmoze
  - coccidioidoze
  - paracoccidioidoze
- Candidoze (cutaneo-mucoase, orale, vaginale);
- Micoze ale pielii, părului şi mucoaselor rezistente la tratament local.

Fgraf.:

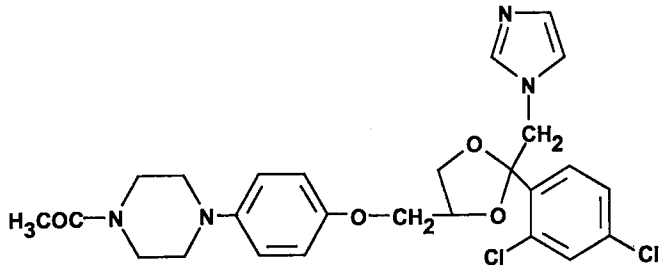
Oral, 200-400 mg/ zi (la masă);
- în micoze sistemice, tratament de până la 6 luni (uneori chiar mai mult);
- în candidoze, 2 săptămâni (uneori mai mult);
- în formele cutaneo-mucoase cronice, tratament de întreţinere de lungă durată.

Interacţiuni:
- datorită inhibării citocromului P-450 poate potenţa toxicitatea ciclosporinei, fenitoinei, terfenedinei, astemizolului, etc.;
- creşte Cp a antidiabeticelor orale (crize hipoglicemice) şi a anticoagulantelot orale (accidente hemoragice);
- rifampicina (inductor al sistemului citocrom P-450) îi scade Cp;
- antiacidele şi antisecretoarele gastrice îi scad absorbţia (**vezi şi Fcin**).

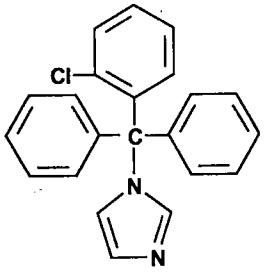
Derivaţi de imidazol



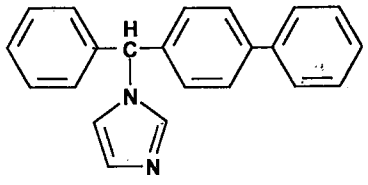
Denumirea	R_1	R_2	R_3
Econazol	—H	—H	—Cl
Fenticonazol	—H	—H	—S—
Isoconazol	—Cl	—Cl	—H
Miconazol	—Cl	—H	—Cl



Ketoconazol



Clotrimazol



Bifonazol

Fig. XVIII.1. Structurile chimice ale unor antimicotice derivaţi de imidazol

MICONAZOL

Derivat de imidazol, fungicid cu spectru larg.

Fcin.:

- administrat local se absoarbe sub 1%, fără efecte sistemice;
- pătrunde în stratul cornos unde se păstrează timp de mai multe zile.

Fdin.:

Spectru antifungic: **vezi azoli,** în plus bacterii gram-pozitiv.

Mecanism de acţiune: **vezi azoli.**

Ftox.:

RA:

- administrat topic: poate produce rar iritaţii şi macerarea pielii;
- administrat oral: rar, greaţă, diaree, erupţii cutanate, prurit;
- administrat i.v. în perfuzie: poate provoca uneori reacţii adverse grave (datorate pe de o parte miconazolului şi pe de altă parte solventului – polioxietilen 40/ ulei de ricin):
  - alergice (chiar şoc anafilactic);
  - dureri anginoase;
  - hiperlipidemie, inhibarea agregării plachetare, modificarea reologiei sângelui (în cazul unui tratament prelungit).

Fepid.: se recomandă evitarea administrării intravaginale in trimestrul II al sarcinii.

Fter. şi Fgraf.: se utilizează mai ales topic, rar oral sau în perfuzie i.v.

- topic, sub formă de creme, geluri, loţiuni, pudre (de concentraţii 2-4%), comprimate sau supozitoare vaginale (100-200 mg); 1-2 administrări/ zi timp de 2-4 săptămâni, în:
  - candidoze, dermatofiţii foliculare (adjuvant al tratamentului sistemic cu griseofulvină);
  - dermatofiţii nefoliculare, pitiriasis şi dermoepidermite (prin bacterii gram-pozitiv);
- oral (curativ şi profilactic):
  - candidoze digestive şi sistemice;
  - micoze profunde.
- i.v. în perfuzie (rar, situaţii în care altele sunt ineficace sau contraindicate): micoze sistemice şi de organ;

CLOTRIMAZOL

Derivat de imidazol, fungicid cu spectru larg, cu unele proprietăţi asemănătoare miconazolului.

Fcin.:

- administrat local se absoarbe puţin (sub 0,5% pe pielea intactă, dar 3-10% pe mucoasa vaginală);
- acţiunea fungicidă persistă câteva zile în piele (reţinut în stratul cornos);
- fracţiunea absorbită este metabolizată hepatic şi eliminată biliar.

Fdin.:

Spectru antifungic: vezi azoli, mai ales pe:

- dermatofiţi
- *Candida*
- *Malassezia furfur*
- *Corynebacterium minutissimum*
- bacterii gram-pozitiv

Mecanism de acţiune: vezi azoli; este utilă asocierea cu cortizoni activi local.
Ftox.:
RA:
- administrat pe piele: uneori poate induce eritem, senzaţie de înţepături, edeme, urticarie, descuamare;
- administrat intravaginal: poate da senzaţie de arsură locală, crampe abdominale, erupţii cutanate; urinare frecventă;
- administrat oral (se utilizează foarte rar): frecvent iritaţie gastrointestinală, cistită, disurie, leucopenie, creşterea transaminazelor hepatice, depresie, halucinaţii;
- administrat bucal (bomboane pentru supt); iritaţia mucoasei.

Fter. şi Fgraf.:
- în epidermomicoze, se administrează sub formă de: creme, loţiuni, soluţii, spray-uri, pudre de concentraţii 1%; de două ori/ zi timp de 7 zile;
- în candidozele vaginale:
  - creme 1% şi 2%, o dată/ zi;
- comprimate vaginale a:
  - 100 mg, o dată/ zi, timp de 7 zile
  - 200 mg, o dată/ zi, timp de 3 zile
  - 500 mg, o singură administrare;
- în candidozele orofaringiene: bomboane pentru supt, de 5 ori/ zi, timp de 14 zile.

ECONAZOL

Derivat de imidazol, fungicid cu spectru larg.
Fcin.:
- străbate uşor stratul cornos realizând concentraţii active în derm;
- aproximativ 1% din doza administrată se absoarbe.

Ftox.: relativ frecvent produce eritem local, senzaţie de arsură şi înţepături, prurit
Fter. şi Fgraf.:
- în toate tipurile de dermatomicoze, inclusiv cele suprainfectate cu bacterii gram-pozitiv;
- se admionistrează sub formă de: creme, emulsii, spray-uri, de concentraţii 1%

TIOCONAZOL

Derivat de imidazol, fungicid cu spectru îngust. Are acţiune locală, activ în dermatoze cutaneo-mucoase provocate de fungi, *Nocardia minutissima, Malassesia furfur.*

Alţi imidazoli activi locali:
RIFONAZOL, FLUTICONAZOL, IZOCONAZOL, OXICONAZOL, SULFOCONAZOL, SERTACONAZOL, BUTACONAZOL.

2.3.2. Triazoli

FLUCONAZOL

Derivat de triazol (bistriazol) fluorurat, fungicid cu spectru larg, activ pe cale orală.
Fcin.:
- administrat oral se absoarbe uşor, Bd peste 90%;
- absorbţia nu este influenţată de prezenţa alimentelor sau a medicamentelor care scad aciditatea gastrică (avantaj faţă de imidazolii administraţi oral);

- se leagă în proporţie mica de albuminele plasmatice (aprox.10%);
- distribuţie largă în organism (Vd aprox.0,8 l/ kg), concentraţii ridicate (comparabile cu cele plasmatice) în LCR, salivă, spută, secreţie vaginală;
- epurare majoritară prin eliminare renală (80% sub formă nemetabolizată);
- T1/2 aprox. 30 ore.

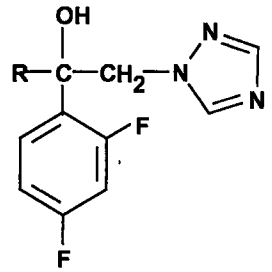
Fdin.:
Spectru antifungic: vezi azoli; activ în special pe:
- *Candida*
- *Cryptococus*
- *Coccidioides*
- *Histoplasma*
- *Blastomyces*

Mecanism de acţiune: **vezi azoli.**
Ftox.: efectele adverse sunt mai puţin importante comparativ cu cele ale ketoconazolului, fiind mai bine suportat.
RA:
- gastrointestinale: greaţă, voma, diaree, dureri abdominale;
- cefalee, erupţii cutanate;
- pozitivarea testelor hepatice, dar rar manifestări hepatotoxice (asocierea cu hepatotoxice potenţează efectul);
- altele: alopecie (la doze mari) obişnuit reversibilă, foarte rar sindrom Stevens-Johnson;

Fluconazolul are acţiune teratogenă la rozătoare; medicamentul trebuie evitat în sarcină.
Fluconazolul nu inhibă citocromul P-450 (implicat în sinteza androgenilor) şi nu are efectele adverse endocrine ale ketoconazolului.
Fter. şi Fgraf.:
- candidoză digestivă superioară (rezultate bune se obţin şi la bolnavii cu SIDA): oral, 200 mg iniţial, apoi 100 mg/ zi, timp de:
  - cel puţin 2 săptămâni în cea orofaringiană;
  - cel puţin 5 săptămâni în cea esofagiană;.
- candidoză vaginală acută: oral, 150 mg doză unică;
- candidoză severă: oral, 400 mg iniţial, apoi 200 mg/ zi (uneori chiar 400 mg/ zi), cel puţin 4 săptămâni;
- meningită criptococică: oral, 400 mg iniţial, apoi 200-400 mg/ zi, timp de 10-12 săptămâni (sau până la negativarea culturilor din LCR); la bolnavii cu SIDA se continua cu 200 mg/ zi (tratament supresiv)
- rezultate bune se obţin şi în histoplasmoze, blastomicoze şi sporotricoze, dar mai slabe comparativ cu dozele echivalente de itraconazol;
- la copii se administrează 3-6 mg/ kg;
- în caz de insuficienţă renală dozele se reduc la ½ sau ¼ (în funcţie de clearence-ul creatininei);
- administrat profilactic la cei cu transplant de măduva osoasă poate reduce incidenţa infectiilor fungice;
- există şi preparate pentru injectare i.v. rezervate cazurilor de urgenţă; se administrează în aceleaşi doze zilnice;

Interacţiuni:
- inhibă citocromii P-450 hepatici (ca şi ketoconazolul) şi poate creşte Cp a ciclosporinei, fenitoinei, sulfamidelor antidiabetice, anticoagulantelor orale, etc.;
- rifampicina (inductor enzimatic) îi scade Cp;
- diureticele tiazidice pot să-i crească Cp;
- toate aceste asocieri trebuie evitate sau se vor modifica dozele corespunzător.

Derivaţi de triazol



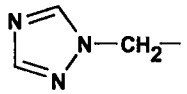
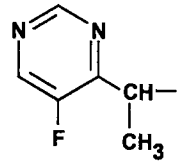
Denumirea	R
Fluconazol	
Voriconazol	

Fig. XVIII.2. Structurile chimice ale unor antimicotice derivaţi de triazol

ITRACONAZOL

Derivat de triazol, fungicid cu spectru larg, activ pe cale orală.

Fcin.: farmacocinetica itraconazolului are anumite aspecte particulare:
- absorbţia orală este favorizată de prezenţa alimentelor în cazul administrării sub formă de capsule si defavorizată in cazul administrării sub formă de soluţie;
- antiacidele şi antisecretoarele gastrice îi pot scădea Bd după administrarea orală;
- soluţiile buvabile şi cele injectabile i.v. au ca vehicul hidroxipropil-β-ciclodextrina (1:40):
  - vehiculul se elimină în majoritate prin urină; în caz de azotemie se acumulează (este contraidicată administrarea i.v. dacă Cl-ul creatininei < 30 ml/ min);
  - la şobolan (nu şi la şoarece) produce adenocarcinom (fără relevanţă clinică);
- metabolizare hepatică sub influenţa sistemului izoenzimatic al CYP3A4 (se formează şi un metabolit activ – hidroxiitraconazolul);
- atât el cât şi hidroxiitraconazolul se leagă în proporţie de peste 99% de albuminele plasmatice;
- nu inhibă sinteza de androgeni (**vezi ketoconazol**);
- are o largă distribuţie în organism dar nu realizează concentraţii active în LCR;
- T1/2 în platou este de 30-40 ore; Cp în platou se menţine mai multe zile (se recomandă ca tratament de întreţinere în cazul micozelor profunde);
- în afecţiuni hepatice avansate creşte Cp;
- se elimină urinar, preponderent sub formă de metaboliţi.

Fdin.:

Spectru antifungic: vezi azoli; se utilizează în special în micoze prin specii de:
- *Blastomyces*
- *Histoplasma*

- *Aspergillus*
- *Candida*
- *Cryptococus*
- *Coccidioides*

Mecanism de acţiune: vezi azoli.

Ftox.: frecvenţa şi intensitatea reacţiilor adverse sunt dependente de doză, gravitatea lor creşte la doze de peste 400 mg/ zi. Numeroase reacţii adverse sunt consecinţa interacţiunilor cu alte medicamente.

RA:
- greaţă, vomă, cefalee, ameţeli, reacţii alergice;
- la doze peste 400 mg/ zi:
  - creşterea enzimelor hepatice;
  - hipokaliemie, hipertrigliceridemie, edeme, HTA;
  - căderea părului, nevrită periferică (foarte rar);
  - sindrom Stevens-Johnson (foarte rar).

Fepid.:

CI:
- asocierea cu rifampicină, fenitoină;

administrarea i.v. în cazul în care Cl-ul creatininei < 30 ml/ min

Fter. şi Fgraf.:
- în aspergiloză invazivă, meningită criptococică şi alte micoze grave: 200 mg de 2 ori/ zi, timp de câteva luni;
- în dermatofiţii: 100 mg/ zi, timp de 2-4 săptămâni;
- în pitiriasis: 200 mg/ zi, timp de 3 luni.

Interacţiuni: vezi fluconazolul.

TERCONAZOL

Triazol cu structură asemănătoare ketoconazolului (diferă heterociclul), antifungic cu spectru îngust, se administrează local.

Indicat în micoze vaginale:
- creme 0,4% şi 0,8%;
- supozitoare vaginale 80 mg.

2.4. ALILAMINE

TERBINAFINA

Antifungic alilaminic cu spectru relativ larg, administrare orală şi topică.

Fcin.:
- administrată oral, se absoarbe uşor din intestin, dar Bd scade la aprox. 40% datorită metabolizării de la primul pasaj hepatic;
- legare înaltă de proteinele plasmatice (peste 99%);
- se distribuie preferenţial (cu acumulare) în piele, sebum, sudoare, unghii;
- T1/2 plasmatic aprox.12 ore, se prelungeşte la 200-400 ore în platou;
- în cazul unei terapii prelungite se poate regăsi în plasmă timp de 4-8 săptămâni;
- la bolnavii cu azotemie marcată sau insuficienţă renală Cp poate creşte la valori imprevizibile (a se evita);
- epurare prin metabolizare hepatica şi eliminare renală.

Fdin.:

Spectru antifungic: foarte activă faţă de dermatofiţi, mai puţin activă faţă de speciile *Candida* şi faţă de *Malassezia furfur.*

Mecanism de acţiune: inhibă în mod selectiv scualen-2,3-epoxidaza fungică cu blocarea consecutivă a biosintezei ergosterolului.

Ftox.: este în general bine tolerată

RA:

- rar, suferinţe gastro-intestinale, cefalee, erupţii cutanate, artralgii, mialgii;
- foarte rar, hepatotoxicitate, neutropenie severă, sindrom Stevens-Johnson, necroză toxică epidermică;
- face parte din categoria B de medicamente în sarcină.

Fter. şi Fgraf.:

- oral: - în dermatofiţii 250 mg/ zi, timp de câteva săptămâni;
  - în onicomicoze 250 mg/zi, timp de câteva luni;
- topic: creme 1% în dermatofiţii superficiale, pitiriasis versicolor şi candidoze cutanate.

NAFTIFINA

Alilamină antifungică cu spectru larg, fungicidă faţă de dermatofiţi şi fungistatică faţă de *Candida*; administrare topică.

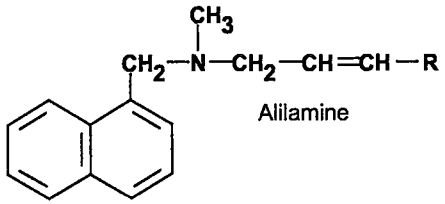
Fdin.:

Spectru antifungic şi ***mecanism de acţiune:*** **vezi terbinafina.**

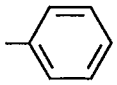
Fter. şi Fgraf.:

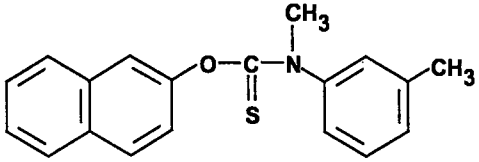
- dermatofiţii, pitiarsis versicolor, candidoze cutanate;
- creme, geluri, soluţii, de concentraţie 1%, 1-2 aplicaţii locale/ zi.

Derivaţi de naftalen



Alilamine

Denumirea	R
Naftifin	
Terbinafin	—C≡C—C(CH3)3



Tolnaftat

Fig. XVIII.3. Structurile chimice ale unor antimicotice derivaţi de naftalen

2.5. ALTE STRUCTURI

FLUCITOZINA

Flucitozina (5-fluorcitozina), un derivat de pirimidină fluorurată, structural asemănătoare uracilului; acţiune fungistatică, spectru relativ îngust.

Fcin.:

- administrată oral, se absoarbe uşor şi repede (Bd aprox. 85%);
- se leagă foarte puţin (aprox.4%) de proteinele plasmatice;
- se distribuie în aproape toată apa din organism; în LCR concentraţii de 65%-90% din Cp;
- se elimină renal, preponderent sub forma nemetabolizată (aprox.80%) prin filtrare glomerulară;
- în insuficienţa renală este necesară monitorizarea Cp şi ajustarea dozelor;
- T1/2 mediu este de 4,2 ore (la indivizi cu funcţia renală normală).

Fdin.:

Spectru antifungic:

- majoritatea tulpinilor de *Cryptococcus neoformans;*
- o parte a tulpinilor speciilor de *Candida*;
- unele tulpini de *Aspergillus*;
- genurile: *Clodosporium* şi *Phialophora* (ciuperci inferioare), agenţii cromoblastomicozelor.

Mecanism de acţiune: se desfăşoară pe etape **(vezi fig. XVIII.4.)**

- ➢ pătruderea flucitozinei în celula fungilor sensibili cu ajutorul unei permeaze citozin-sensibile (nu se găseşte la mamifere, fapt ce explică acţiunea selectivă);
- ➢ în celulă are loc dezaminarea flucitozinei la 5-fluorouracil (5-FU), care funcţionează apoi ca un antimetabolit (vezi şi cap. Citostatice);
- ➢ 5-FU este metabolizat la nucleotidul 5-fluorouracil-ribozo-monofosfat numit şi acid 5-fluorouridilic (5-FUMP), care apoi parcurge două căi diferite:
  - o parte este incorporată în ARN-ul fungic (trecând prin doi intermediari: 5-FUDP şi 5-FUTP), unde probabil are un efect toxic inhibând sinteza proteică a fungilor;
  - altă parte este transformată în deoxinucleotidul 5-fluorodeoxi uridin monofosfat, numit şi acid 5-fluorodeoxiuridilic (5-FdUMP);
- ➢ 5-FdUMP este un fals deoxinucleotid, este un puternic inhibitor al timidilat sintetazei, enzimă care transformă deoxiuridin monofosfatul (dUMP) în deoxitimidin monofosfat (dTMP), numit şi acid timidilic, un component esenţial al ARN-ului.

Rezistenţă: se dezvoltă în timpul tratamentului cu flucitozină (rezistenţă secundară) şi se explică prin aportul (probabil) al mai multor mecanisme, cum ar fi:

- scăderea cantităţii unor enzime implicate în mecanismul de acţiune: permeaza, citozin-deaminaza, UMP-pirofosforilaza **(vezi fig. XVIII.4.)**;
- creşterea sintezei de citozină la nivelul celulei fungice;

Rezistenţa apare mai ales în cazul utilizării unor doze mici de flucitozină şi se manifestă mai greu în cazul asocierii ei cu un alt antifungic (de ex. flucitozină+amfotericina B).

Ftox.: în general este mai bine tolerată comparativ cu amfotericina B, reacţiile adverse grave sunt mai rare.

RA:

- gastrointestinale: frecvent greaţă şi diaree, mai rar vomă, uneori enterocolită (chiar severă);
- hematologice: trombocitopenie, leucopenie, anemie, rar aplazie medulară şi agranulocitoză; toate apar la doze mari şi la bolnavii cu insuficienţă renală;
- hepatice: rar se pot produce creşteri ale transaminazelor serice şi ale fosfatazei alcaline (obişnuit reversibile), care pot semnala hepatotoxicitatea;
- altele: erupţii maculopapulare, alopecie (la doze mari).

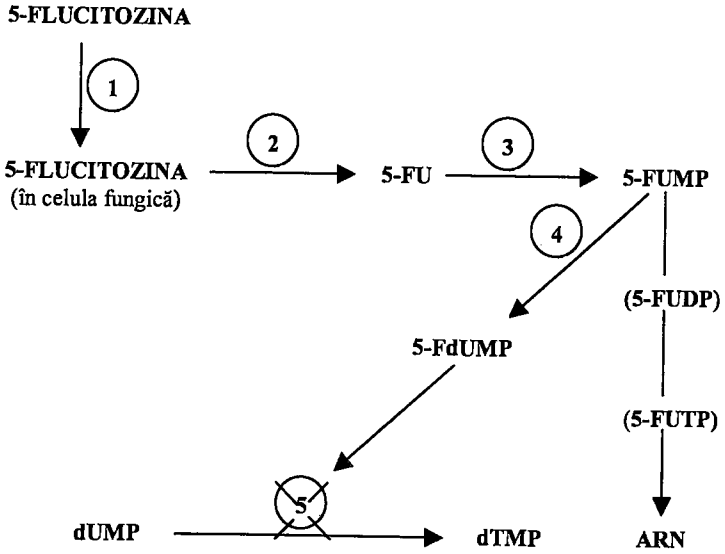


Fig. XVIII.4. Mecanismul acţiunii antifungice a flucitozinei

5-Fu = 5-fluorouracil;
5-FUMP = 5-fluorouracil-ribozo-monofosfat;
5-FUDP = 5-fluorouridin difosfat;
5-FUTP = 5-fluorouridin trifosfat;
5-FdUMP = 5-fluorodeoxiuridin monofosfat;
dUMP = deoxiuridin monofosfat;
dTMP = deoxitimidin monofosfat (acid timidilic)

1 = permează citozin-sensibilă;
2 = citozin deaminază;
3 = UMP (uridin monofosfat) pirofosforilază;
4 = ribonucleotid reductază;
5 = timidilat sintetază (inhibată prin flucitozină).

Fepid.:
- este contraindicată sau se administrează cu mare prudenţă la bolnavii sub radioterapie şi/sau chimioterapie anticanceroasă;
- se recomanda a se evita asocierea cu medicamente care inhibă măduva hematopoetică.

Fter.:
- candidoze (urinare, septicemii, granuloame);
- criptococoze (pulmonare, meningeale);
- aspergiloze (limitat, numai anumite forme);
- cromoblastomicoze.

Se recomandă asocierea cu amfotericina B, cu excepţia tratamentului cromoblastomicozelor;

Fgraf.:
- oral: 100-200 mg / kg/ zi, fracţionat la 6 ore (în insuficienţa renală, în funcţie de clearence-ul creatininei se prelungeşte intervalul dintre doze, la nevoie se monitorizează Cp);
- perfuzie i.v.: în cazuri grave, temporar, în aceleaşi doze;
- local: pansamente, introducere prin sondă, etc.

AMAROLFINA

Antifungic topic, derivat de morfolină; spectru larg.

Fdin. şi Fgraf.:
- în dermatomicoze, sub formă de cremă 0,25%, 1 dată/ zi; după vindecare se continuă încă 3-5 zile;
- în onicomicoze, sub formă de cremă 0,25%, 1 dată/ zi şi sub forma de lac pentru unghii 5%, 1-2 aplicări/ săptămână timp de 6-12 luni sau până la înlocuirea unghiilor (poate produce iritaţie locală).

HALOPROGIN

Antifungic topic, cu structură de eter fenolic halogenat, fungicid sau fungistatic (în funcţie de ciupercă) şi bactericid faţă de cocii gram-pozitiv.

Fcin.:
- se absoarbe puţin prin piele; în organism este metabolizat în triclorfenol;
- toxicitatea sistemică pare a fi mică.

Ftox.: în timpul tratamentului local poate produce relativ rar reacţii adverse:
- iritaţii, prurit, senzaţie de arsură, sensibilizarea sau chiar exacerbarea leziunilor (dermatită de contact).

Fdin.:

Spectru antifungic: dermatofiţi, *Candida* (unele tulpini), *Malassezia furfur.*

Fter şi Fgraf.:
- tratamentul local al dermatofiţiilor şi pitiriasisului;
- creme sau soluţii 1%.

TOLNAFTAT şi TOLCICLAT

Antimicotice, derivate cu structură de tiocarbamat, acţiune fungicidă locală.

Fdin.:

Spectru antifungic:
- dermatofiţi şi *Malassezia fufur;*
- *Candida* şi bacteriile sunt neafectate.

Ftox.:
- rar iritaţie sau sensibilizare locală;

Fdin. şi Fgraf.:
- tratamentul dermatofiţiilor şi al pitiriasisului;
- în cazul dermatomicozelor cronice ale scalpului şi al onicomicozelor se asociază cu un antifungic sistemic (de ex. griseofulvina);
- creme, geluri, pulberi, pulberi pentru aerosoli, soluţii, toate de concentraţie 1%.

CICLOPIROX

Antifungic local, cu structură heterociclică, cu spectru larg. Se utilizează sub formă de sare – olamină.

Fcin.:
- pătrunde prin epiderm în derm, în foliculi piloşi şi glande sebacee;
- se absoarbe puţin (1-1,5%), fără efecte sistemice.

Fdin.:

Spectru antifungic:
- dermatofiţi

- *Candida*
- *Malassezia furfur*

Mecanism de acţiune: toxic al membranei fungilor sensibili;
Ftox.: rar prurit, dermatită de contact, exacerbarea dermatomicozei tratate.
Fter şi Fgraf.:
- tratamentul dermatofiţiilor, candidozelor şi pitiriasisului;
- creme, soluţii 1%; 1-2 aplicaţii locale/ zi, timp de 2-4 săptămâni;
- lac pentru unghii 8%, 1-2 aplicaţii/ săptămână, până la înlocuirea unghiilor.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Benett J. E., Antifungal agents, în: Goodman and Gilman's The Parmacological Basis of Therapeutics, ed. a X-a, p.1295-1312, McGraw Hil Int., New York, 2001.
2. Cîrlig V., Voicu V., Bădulescu F., Farmacologie, vol. II, p.318-320, Ed. AIUS, Craiova, 1998.
3. Dimache Gh., Panaitescu D., Microbiologie şi parazitologie medicală, p.228-234, Ed. Uranus, Bucureşti, 1994.
4. Dimitrescu A., Dermatologie, p.54-71, Ed. Naţional, Bucureşti, 1997.
5. Dobrescu D., Farmacoterapie practică, vol. I, p.131-136, Ed. Medicală, Bucureşti, 1989.
6. Forth W., Heinshler D., Rummel W., Pharmakologie und Toxikologie, p.680-691, Wissenschaftsverlag, Mannheim/Wien/Zurich, 1987.
7. Gallis H. A., Drew R. H., Pickard W. W., Amphotericin B: thirty years of clinical experience, Rev. Infect. Dis., 1990, 12, 308.
8. Gherman I., Compendiu de parazitolgie clinică, p.33-42, Ed. ALL, Bucureşti, 1993.
9. Gherman I., Dicţionar de parazitolgie, Ed. Ştiinţifică, Bucureşti, 1990.
10. Jawets E., Antifungal Agents, în Katzung B. G.(ed.), Basic and Clinical Pharmacology, ed. a VI-a, p.723-729, Lange, Prentice Hall Int., London, 1995.
11. Medoff G., Bratjburg J., Koragraschi G., Bolard J., Antifungal agents useful in the therapy of systemic fungal infection, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 1983, 23, 303.
12. Stroescu V., Bazele farmacologice ale practicii medicale, ed. a VII-a, p.663-668, 1351-1357, Ed. Medicală, Bucureşti, 2001.
13. Utz J. P., Chemotherapy of the systemic mycoses, Med. Clin. N. Amer., 1982, 66, 1, 221.
14. Yee Young L., Koda-Kimble M. A. (ed.), Applied Therapeutics, ed. a IV-a, p.1003-1009, Applied Therapeutics Inc., Vancouver, Washington, 1988.
15. Zervos M., Meunier F., Fluconazole (Diflucan): a review, Int. J. Antimicrob. Agents, 1993, 3, 147.

XIX. CHIMIOTERAPIA ANTIPARAZITARĂ

Secţiunea

1. ANTIPROTOZOARICE

Încrengătura protozoarelor înglobează numeroase organisme unicelulare formate din: masă protoplasmatică, un nucleu, membrană de înveliş; unele posedă flageli sau cili pentru locomoţie (atunci când nu posedă mişcare ameboidă).

Prezenţa sau absenţa unor organite diferenţiază protozoarele în clase. În funcţiile de condiţiile de mediu se pot găsi într-o forma vegetativă sau una chistică.

Din punct de vedere patologic sunt importante patru clase de protozoare parazite:
- ***clasa sporozoarelor***, de exemplu genul *Plasmodium* (hematozoarul palustru);
- ***clasa flagelatelor***, de exemplu *Lamblia intestinalis*;
- ***clasa rhizopodelor***, de exemplu *Antaemoba dysenteriae*;
- ***clasa ciliatelor*** (infuzorii), de exemplu *Balantidium coli.*

1.1 ANTIMALARICE

1.1.1. Baze parazitologice

Antimalaricele sunt chimioterapice cu acţiune electivă asupra protozoarelor parazite din genul *Plasmodium*, care, inoculaţi la om de către femela de ţânţar din genul *Anofeles*, provoacă ***malaria*** (paludism, "frigurile de baltă"). Speciile de *Plasmodium* implicate sunt:
- *Pl. vivax*
- *Pl. falciparum*
- *Pl. malariae*
- *Pl. ovale*

Aceste specii se caracterizează printr-un mod dublu de înmulţire:
- **un ciclu asexuat**, ***schizogonic***, care reprezintă modul de multiplicare a parazitului la aceeaşi gazdă (om);
- **un ciclu sexuat**, ***sporogonic***, care reprezintă modul de multiplicare a parazitului în abdomenul femelei de anofel.

Modalitatea de transmitere a parazitului de la o gazdă la alta se face prin intermediul unui vector, femela (hematologă) de anofel.

➢ **Ciclul asexuat** parcurge două faze: exoeritrocitară şi eritrocitară.

Faza exoeritrocitară: parazitul (plasmodiul) sub formă de ***sporozoiţi*** inoculat la om prin înţepătura femelei de anofel (cu ocazia hrănirii), ajunge pe cale sanguină în celulele hepatice, unde se dezvoltă şi se multiplică, formând ***merozoiţi***; această fază durează 6-20 zile, în funcţie de specia de plasmodiu.

Faza eritrocitară: merozoiţii trec din ficat în sânge şi se localizează în hematii; aici se transformă în ***trofozoiţi***, care folosesc hemoglobina ca element nutritiv. Trofozoiţii se dezvoltă şi se multiplică pe percursul a patru stadii, la finalul cărora formează din nou ***merozoiţi***. Merozoiţii puşi în libertate în sânge (prin ruperea membranei eritrocitelor) reinfectează alte hematii (moment în care debutează accesul febril) cu reînceperea ciclului evolutiv. După un număr de cicluri, unele forme ajunse la maturitate, ***schizonţi***, se diferenţiază în forme sexuate, ***gametociţi*** masculi (microgametociţi) şi femele (macrogametociţi), care ajunse în sânge îl fac

infectant. Apariţia gametocitilor la om reprezintă în realitate începutul ciclului sexuat care se va desavârşi în organismul insectei. Schizonţii reinfectează ficatul (pe cale sanguină), apoi parcurg acelaşi drum.

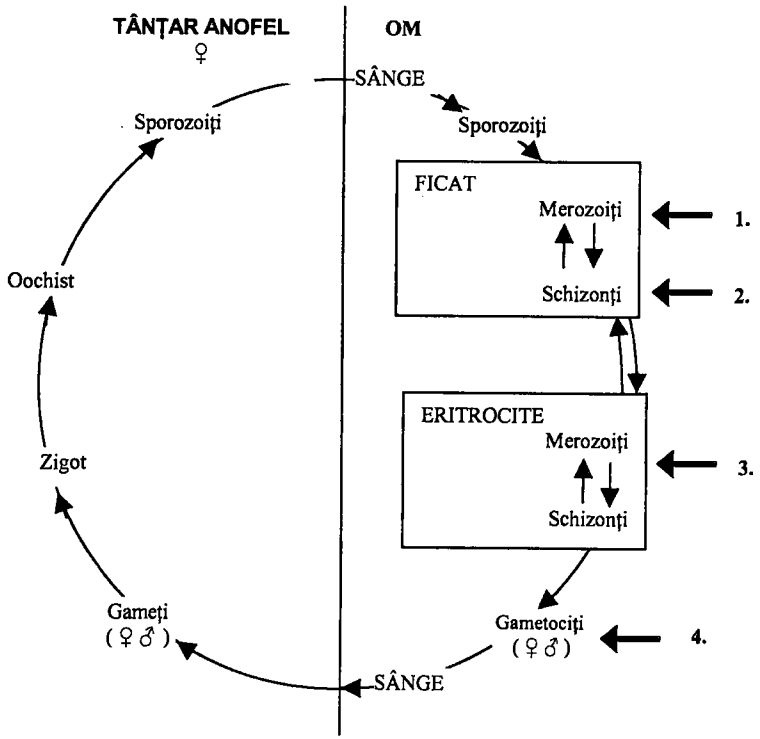


Fig. XIX.1. Ciclul biologic al plasmodiului şi interferarea lui prin chimioterapicele antimalarice

1.= **schizontocide tisulare primare** (de ex. primachina, pirimetamina), realizează profilaxia cauzală (etioprofilaxie), împiedică infectarea eritrocitelor, respectiv apariţia simptomelor;
2.= **schizontocide tisulare secundare** (de ex. primachina, pirimetamina), realizează eradicarea bolii (profilaxia recăderilor), împiedică reinfectarea eritrocitelor, vindecând malaria recurentă;
3.= **schizontocide hematice** (de ex. clorochina, pirimetamina + sulfamide, meflochina, halofantrina, chinina, artemisinina), relizează tratamentul crizelor şi profilaxia supresivă, împiedică apariţia crizelor;
4.= **gametocide** (de ex. primachina, pirimetamina, clorochina, chinina), relizează profilaxia epidemiologică, împiedică infectarea ţânţarilor, respectiv răspândirea bolii.

Astfel, atât în ficat cât şi în sânge există atât merozoiţi cât şi schizonţi.

➢ **Ciclul sexuat** debutează atunci când gametocitii sunt ingeraţi de către femela de anofel odată cu sângele bolnavului (cu ocazia unei alte hrăniri). Gametocitii astfel ajunşi în stomacul insectei se maturizează şi se transformă în ***gameţi*** masculi şi femele, care, în urma fecundării, formează un ***zigot*** (ou). Zigotul, în urma creşterii şi multilplicării in interior, formează un ***oochist***, care ajuns la maturitate, prin ruperea membranei, pune în libertate ***sporozoiţi*** mobili. Aceştia migrează în etape şi în final se acumulează în glandele salivare ale insectei. În urma unei noi hrăniri, femela de anofel inoculează parazitul la omul sănătos şi începe un nou ciclu de existenţă biologică la cele două gazde: om (ciclu asexuat) şi anofel (ciclu sexuat).

1.1.2. Baze farmacodinamice

Antimalaricele (antipaludicele) sunt medicamente active asupra agentului patogen al malariei (plasmodiul) în diferitele faze ale dezvoltării şi înmulţirii sale.

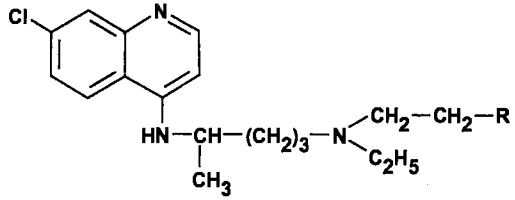
Un criteriu de clasificare a antimalaricelor este în funcţie de faza intervenţiei medicamentului (**vezi fig. XIX.1**):

➢ ***schizontocide tisulare*** (primare şi secundare)
➢ ***schizontocide hematice***
➢ ***gametocide***
➢ ***sporontocide:*** unele dintre antimalarice pot avea şi acţiune de împiedicare a sporogoniei în corpul femelei de anofel (ele fiind ingerate odată cu sângele infectat al gazdei), cum ar fi de exemplu pirimetamina şi clorochina.

Un alt criteriu de clasificare este în funcţie de apartenenţa chimică sau mecanismul de acţiune:

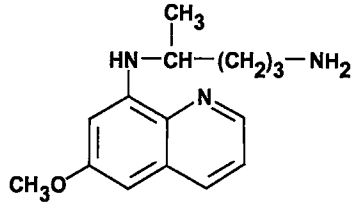
- **derivaţi de 4-aminochinolină:** clorochina, hidroxiclorochina, amodiachina;
- **derivaţi de 8-aminochinolină:** primachina;
- **diaminopirimidine:** pirimetamina
- **chinolilcarbinoli** (aril aminoalcooli): chinina, meflochina;
- **fenantrilcarbinoli:** halofantrina;
- **acridine:** mepacrina, floxacrina;
- **lactone sesquiterpenice:** artemisinina, artemeterul, artesunatul;
- **inhibitori ai dihidrofolatreductazei:** proguanilul, clorproguanilul, cicloguanilul, pirimetamina.

Derivaţi de 4-aminochinolină



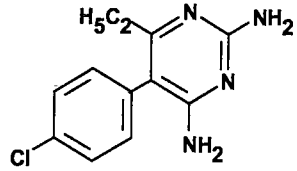
Clorochina [R =—H]
Hidroxiclorochina [R =—OH]

Derivaţi de 8-aminochinolină



Primachina

Derivaţi de diaminopirimidină



Pirimetamina

Fig. XIX.2. Structurile chimice ale unor antimalarice

1.1.3. Baze fiziopatologice şi farmacoterapeutice

Malaria, în evoluţia sa, parcurge mai multe perioade:

➢ ***Perioada de invazie:*** stare febrilă continuă (câteva zile), cefalee, uneori vomă, diaree şi stare de rău generală; după câteva zile apar frisoane, apoi febră (39-40 °C) şi transpiraţie abundentă;

- ***Perioada de stare:*** apar 10-15 accese febrile (fiecare corespunde ruperii de către merozoiţi a hematiilor infectate); pauzele între accese sunt caracteristice tipului de hematozoar: 3 zile pentru *Pl. vivax* şi *Pl. falciparum;* 4 zile pentru *Pl. malariae* (malaria "terţă", respectiv "cuartă"); urmează un interval de linişte aparentă (2-3 săptămâni);
- ***Perioada recăderilor precoce:*** reapar, timp de 2 luni, crizele febrile, cu pauze mai lungi între ele;
- ***Perioada recăderilor tardive:*** obişnuit, la 7-8 luni de la debutul bolii (în primavara următoare), prin reluarea ciclului: infectarea noilor generaţii de anofeli şi apoi reinfectarea gazdei.

Durata totală a infecţiei paludice variază în funcţie de specia de plasmodiu, dar este limitată în timp astfel: durata medie a malariei cu *Pl. falciparum* este de 12 luni, cu *Pl. vivax* 2 ani, iar cu *Pl. malariae* 3-5 ani (ca extremă 20-30 ani).

Tratamentul curativ al malariei se face în funcţia de specia cauzala de plasmodiu, de eventuala rezistenţă a acesteia la unele antimalarice, de gravitatea şi complicaţiile bolii.

Profilaxia malariei este necesară pentru cei care călătoresc sau locuiesc temporar în regiunile endemice; se recomandă în special la persoanele imunodeficitare şi mai ales la imunocompromişi, precum şi la gravide (**vezi tab. XIX.1**).

Malaria are caracter endemic în zonele tropicale şi în unele subtropicale, cu mortalitate ridicată. În România malaria a fost eradicată, dar poate să apară ocazional: transmisă prin transfuzii de sânge (rar), dobândită cu ocazia unor călătorii în zonele de risc sau prin străinii rezidenţi (malarie de import). Există măsuri de control şi de identificare a suspecţilor; malaria face parte dintre bolile cu declarare obligatorie

CLOROCHINA

Antimalaric de sinteză, derivat de 4-aminochinolină, cu spectru antiplasmodic relativ larg.

Fcin.:

- se absoarbe repede şi aproape în totalitate (aprox.90%) din tubul digestiv;
- se fixează în proporţie medie (aprox.60%) de proteinele plasmatice;
- se distribuie larg în organism (Vd aprox.115 l/kg); se acumulează cu concentraţii peste cele plasmatice în eritrocite şi mai ales în ficat, rinichi, plămâni şi inimă;
- trece prin placentă, greu în LCR (fără a realiza concentraţii active);
- se metabolizează parţial prin N-dezetilare de către oxidazele hepatice; o parte a metaboliţilor sunt activi;
- se elimină lent prin urină (65% nemetabolizată); în insuficienţa renală are tendinţa de acumulare; acidifierea urinei creşte viteza eliminării;
- T1/2 aprox. 41 zile.

TABELUL XIX.1

Exemple de scheme terapeutice antimalarice

TIPUL DE MALARIE	*CURATIV*	*PROFILACTIC*
Malarie cu Pl. falciparum (sensibil la clorochină) sau cu Pl. malariae	- Clorochină (bază), iniţial 600 mg şi 300 mg după 6 ore, apoi 300 mg/ zi, timp de 2 zile	- Clorochină 300 mg/ săptămână
Malarie cu Pl. falciparum (rezistent la clorochină)	- Pirimetamină 25 mg + sulfadoximină 500 mg, 3 comprimate o dată, timp de 3 zile; - Chinină sulfurică 650 mg, de 3 ori/ zi, timp de 3 zile + tetraciclină 250 mg, de 4 ori/ zi, timp de 7 zile; - Meflochină 1g o dată; - Halofantrină 500 mg de trei ori, la 6 ore	- Meflochină 250 mg/ săptămână; - Doxiciclină 100 mg, o dată/ zi
Malarie cu Pl. vivax, Pl. ovale (recăderi)	- Clorochină, iniţial 500 mg, dupa 6 ore 300 mg, apoi 300 mg/ zi, timp de 2 zile + primachină 15 mg/ zi, timp de 14 zile	- Primachină 15 mg/ zi, timp de 14 zile
Malarie gravă sau complicată (de obicei cu Pl. falciparum)	- Chinină, perfuzie i.v. 600 mg la 7-8 ore, apoi oral	

Fdin.:

- acţiune schizontocidă hematică asupra celor patru specii de plasmodii (au apărut tulpini rezistente de *Pl. falciparum*);
- acţiune gametocidă (cu excepţia *Pl. falciparum*);
- acţiune antiprotozoarică şi faţa de *Entamoeba histolytica*;
- alte acţiuni: clorochina, ca şi hidroxiclorochina se concentrează în lisozomi şi au proprietăţi antiinflamatoare, uneori utile ca alternative în: artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic, lupusul discoid, sarcoidoze, etc.

Mecanism de acţiune: nu este până în prezent elucidat pe deplin, pare a fi complex; s-au identificat câteva componente care ar putea explica distrugerea plasmodiilor:

- acumulată în eritrocitele parazitate, se fixează de ADN-ul protozoaric, îi distruge structura terţiară, cu inhibarea consecutivă a sintezei acizilor nucleici şi proteinelor;
- inhibă polimeraza plasmodiului, enzima care inactivează hemul solubil, toxic pentru parazit (plasmodiul digeră hemoglobina celulei gazdă; aminoacizii esenţiali şi fierul puşi în libertate îi utilizează pentru nutriţie, iar hemul îl polimerizează sub formă de pigment insolubil, netoxic: hemozoina);
- alcalinizează pH-ului acid din interiorul "vacuolei digestive" a protozoarului (clorochina este o bază); astfel perturbă digestia hemoglobinei şi probabil contribuie la inhibarea polimerazei.

Rezistenţă: în anumite zone endemice au apărut tulpini rezistente la clorochină de *Pl. falciparum.*

Mecanismul apariţiei rezistenţei (ca şi cel de acţiune) nu este pe deplin elucidat; unele cercetări susţin ideea unui mecanism complex sub control multigenic.

Ftox.: dozele relativ mici utilizate în tratamentul supresiv sunt bine suportate, dar dozele mari utilizate în criza de malarie şi mai ales cele pentru proprietăţile antiinflamatoare (**vezi Fdin. – alte acţiuni**) pot cauza reacţii adverse grave.

RA:

- în cazul administrării orale: tulburări gastrointestinale iritative, cefalee, tulburări vizuale, urticarie; rar discrazii sanguine, hemoliză (în caz de deficit de G6-PD); tratamentul cronic poate duce la decolorarea patului ungheal şi a membranelor mucoase;
- în cazul administrării parenterale de doze mari apar tuburări cardiovasculare (hTA, vasodilataţie, deprimare cardiacă, modificări EKG), nervos centrale (stări cofuzive, convulsii, comă).

Fepid.:

CI sau prudenţă:

- epilepsie, miastenie gravă;
- afecţiuni hepatice şi gastrointestinale severe, neurologice şi hematologice;
- psoriazis şi alte afecţiuni cutanate exfoliative, porfirie;
- în cazul unui tratament de lungă durată, cu doze mari, sunt obligatorii investigaţii oftalmologice si neurologice la intervale de 3-6 luni.

Fter. şi Fgraf.:

- **vezi tab. XIX.1** (dozele reprezintă clorochina-bază);
- la copii: în crize de malarie, iniţial 10 mg/ kg, după 6 ore 5 mg/ kg, apoi 5 mg/ kg/ zi timp de 2-4 zile;
- în coma din malarie: injectare i.m. 200 mg la 6 ore.

Se utilizează sub formă de săruri: difosfat, sulfat, clorhidrat; doze echivalente: 100 mg bază = 160 mg difosfat = 137 mg sulfat = 125 mg clorhidrat.

Interacţiuni:

- asocierea cu meflochina creşte riscul unui atac de malarie;
- antagonizează efectul anticonvulsivantelor;
- creşte riscul aritmiilor ventriculare ale amiodaronei;
- creşte Cp a digoxinei şi ciclosporinei (risc de reacţii toxice).

HIDROXICLOROCHINA

Este derivatul β-hidroxilat al clorochinei. Are proprietăti foarte asemănătoare cu ale clorochinei; se utilizează mai ales în tratamentul de fond al poliartritei reumatoide şi al lupusului.

PRIMACHINA

Derivat de 8-aminochinolină, cu spectru antiplasmodic îngust.

Fcin.:

- administrată oral, se absoarbe aproape complet din intestin;
- volum de distribuţie mare;
- metabolizare rapidă şi aproape totală, prin oxidare; metaboliţii păstrează parţial acţiunea plasmodicidă dar sunt şi responsabili de acţiunea methemoglobinizantă;
- parţial intră în ciclul enterohepatic;
- se elimină renal sub formă de metaboliţi (99%);
- T1/2 = 3-6 ore (după o doză unică).

Fdin.:

- acţiune schizontocidă tisulară şi gametocidă;
- este foarte activă ca schizontocid tisular secundar în malaria produsă de *Pl. vivax* şi *Pl. ovale.*

Mecanism de acţiune: puţin cunoscut; se leagă de ADN-ul şi de mitocondriile paraziţilor, unii dintre metaboliţi au actiune oxidantă (aspecte care ar putea contribui la acţiunea plasmodicidă).

Rezistenţă: se poate dezvolta, dar fără semnificaţie clinică deosebită.

Ftox.: la dozele terapeutice incidenţa recţiilor adverse este redusă.

RA:

- ocazional, tulburări digestive (se pot evita prin administrarea în timpul mesei);
- anemie hemolitică (la indivizii cu deficit de G6-PD);
- la doze mari:
  - methemoglobinemie toxică; la idiosincrazici chiar la doze mici (deficit de methemoglobin reductază);
  - leucopenie, foarte rar agranulocitoză (mai ales la bolnavii cu lupus sau artrită).

Fepid.:

CI:

- leucopenie
- deficit de G6-PD
- lupus eritematos, artrite reumatoide (bolnavii cu tendinţă la granulocitopenie)
- asocierea cu medicamente mielotoxice.

Fter. şi Fgraf.:

- în malaria cu *Pl. vivax* şi *Pl. ovale* (care se caracterizează prin forme exoeritrocitare persistente) elimină riscul recăderilor; se administrează 15 mg/ zi, timp de 14 zile;
- în cura radicală (după clorochină) 15 mg/ zi, timp de 14 zile (avantaj: acţiunea gametocidă prin care este împiedicată transmiterea malariei);
- se administrează oral (comprimate a 26,6 mg fosfat = 15 mg bază).

PROGUANIL

Antimalaric de sinteză, derivat de biguanidă, activ prin cicloguanil, un metabolit cu structură de triazină ciclică.

Fcin.:

- adminstrat oral, se absoarbe relativ lent, dar realizează Cp suficiente pentru acţiune;

- este metabolizat sub influenţa subfamiliei 2C a citocromului P-450 în doi metaboliţi, unul activ (cicloguanilul);
- se leagă în proporţie medie de proteinele plasmatice; se distribuie cu acumulare în eritrocite;
- se elimină prin urină, parţial nemetabolizat;
- T1/2 plasmatic aprox. 20 ore (sau mai mare in funcţie de rata de absorbţie).

Fdin.:

- acţiune schizontocidă tisulară, schizontocidă hematică (lentă), sporontocidă (slabă).

Mecanism de acţiune: inhibă selectiv enzima bifuncţională dihidrofolat reductaza – timidilat sintetaza a plasmodiilor sensibile, determinând inhibiţia sintezei de ADN şi depleţia cofactorilor folaţi.

Rezistenţă: se dezvoltă repede, ceea ce îi limitează mult utilizarea.

Ftox.: administrat oral (200-300 mg), este bine suportat.

RA:

- ocazional, greaţă, diaree;
- la doze mari (peste 1g/zi): vomă, dureri abdominale, hematurie, celule epiteliale în urină, leucopenie.

Fter. şi Fgraf.:

- profilaxia malariei cu *Pl. falciparum* (ca alternativă a meflochinei), 200 mg/ zi, cu 2 zile înainte de expunere şi cel puţin o lună după părăsirea zonei (se asociază cu clorochina).

PIRIMETAMINA

Pirimetamina şi trimetoprimul sunt derivaţi de 2,4-diaminopirimidină (cunoscute sub numele de diaminopirimidine).

Fcin.:

- administrată oral, se absoarbe încet dar complet din tubul digestiv;
- Cp maximă se atinge după 46 ore;
- în sânge persistă concentraţii supresive asupra tulpinilor sensibile, aproximativ 2 săptămâni, dar prea scăzute pentru bolnavii cu malarie;
- se elimină prin urină preponderent sub formă nemetabolizată;
- parţial se elimină prin lapte.

Fdin.:

- schizontocid hematic (inferior clorochinei);
- schizontocid hepatic faţă de *Pl. falciparum*, ocazional şi faţă de *Pl. vivax*;
- gametocid (activ pe toate plasmodiile);
- la doze mari este toxică şi faţă de *Toxoplasma gondii.*

Mecanism de acţiune:

- la plasmodii, dihidrofolat reductaza are două tipuri de activităţi (este bifuncţională): de dihidrofolat reductază şi de timidilat sintetază; pirimetamina inhibă întreg sistemul (**vezi şi proguanil**);
- sinergismul dintre diaminopirimidine şi sulfamide sau sulfone (ambele inhibă pteroat sintetaza) se explică prin inhibarea a două etape distincte ale aceleiaşi căi metabolice de biosinteză a folaţilor activi (**vezi şi mecanismul de acţiune al co-trimoxazolului**);
- inhibarea de către antifolaţi a plasmodiilor se manifestă prin perturbarea diviziunii nucleare în timpul formării schizonţilor în eritrocite şi ficat.

Rezistenţă: apare în urma mutaţiilor în secvenţa unor aminoacizi din structura sistemului enzimatic al plasmodiilor (dihidrofolat reductază – timidilat sintetază) cu scaderea afinităţii pirimetaminei faţă de centrii.activi ai enzimei.

Ftox.: dozele terapeutice de pirimetamină sunt putin toxice.

RA:
- ocazional, erupţii cutanate, deprimarea hematopoiezei;
- la doze mari:
  - anemie megaloblastică şi leucopenie, reversibile (acidul folinic protejează faţă de megaloblastoză);
  - posibile acţiuni mutagene;
- la doze foarte mari, poate avea actiune teratogenă (dovedită la animale de laborator);
- asocierea cu sulfamide sau sulfone sumează toxicitatea antifolaţilor (**vezi reactiile adverse ale sulfamidelor**).

Fepid.:
CI:
- pirimetamina, în sarcină şi alăptare;
- preparatul Fansidar, în sarcină, alăptare, intoleranţă la sulfamide, copii sub 2 ani.

Fter.: tratamentul şi profilaxia malariei cu *Pl. falciparum,* forme rezistente la clorochină;
Fgraf.:
- pirimetamină (curativ şi profilactic) 50-100 mg/ zi; copii: 1mg/ kg/ zi;
- Fansidar:
  - curativ: 3 cpr./ zi (doză unică); se poate asocia cu chinina;
  - profilactic: 1cpr./ săptămână sau 2 cpr la 2 săptămâni (cu mare prudenţa – toxicitate cumulativă);

Preparate cu asocieri:
- **Fansidar** (conţine 25 mg pirimetamină şi 500 mg sulfadoxină / comprimat);
- **Maloprim** (pirimetamină + dapsonă).

CHININA

Este un alcaloid extras din scoarţa arborelui de cincona (America de Sud), în care se găsesc 20 de alcaloizi, dintre care o pereche de antipozi optici sunt importanţi terapeutic: chinina (levogiră) şi chinidina (dextrogiră).

Fcin.:
- administrată oral, se absoarbe repede, Bd aprox. 75%;
- se leagă în proporţie foarte mare (aprox.93%) de proteinele plasmatice;
- Cp active cuprinse între 0,5-1 μg/ ml (formă liberă); cele oculotoxice peste 2 μg/ ml, iar cele ototoxice, peste 5 μg/ ml;
- distribuţie largă în organism (Vd aprox. 1,5 l/ kg);
- concentaţii mici în LCR (2,5% din Cp);
- traversează placenta şi trece în lapte;
- se metabolizează hepatic în proporţie mare (aprox.80%), mai ales prin CYP3A4; principalul metabolit 3-hidroxichinina păstreaza parţial acţiunea antimalarică, dar se poate acumula cu consecinţe toxice (în insuficienţa renală);
- T1/2 mediu = 11 ore;
- pH-ul acid al urinei grăbeşte eliminarea renală (invers cel alcalin);

Fdin.:
- acţiune schizontocidă hematică;
- acţiune gametocidă asupra *Pl. vivax* şi *Pl. malariae.*

Mecanism de acţiune: probabil asemănător cu cel propus pentru clorochină; s-a identificat:
- inhibarea sintezei proteice ca urmare a legării de ADN-ul protozoaric;
- concentrarea în "vacuolele digestive" acide ale plasmodiilor sensibile (**vezi mecanism de acţiune clorochină**);

Alte acţiuni. Chinina are numeroase alte acţiuni unele pot fi utile terapeutic:
- analgezică şi antipiretică (slabe);
- administrată local: anestezie, iritaţie şi inflamaţie (la doze mari);

- deprimă inima, scade tensiunea arterială (la doze mari);
- scade excitabilitatea plăcii motorii, prelungeşte perioada refractară a musculaturii striate (fiind utilă în crampele nocturne şi miotonia congenitală); din punct de vedere farmacologic, miotonia congenitală este antiteza miasteniei grave (dacă chinina este eficace într-unul dintre cele două sindroame, îl agravează pe celălalt);
- stimulează pofta de mâncare (substanţă amară);
- sclerozant al varicelor (i.v.).

Rezistenţă: cea dobândită este rară;
- rezistenţa *Pl. falciparum* are un mecanism neclarificat încă (**vezi şi rezistenţă clorochină**).

Ftox.: administrată în terapie de saturaţie sau în doze excesive determină triada: **cinconism, hipoglicemie, hipotensiune.**

RA:
- cinconismul se manifestă ca un sindrom toxic (la supradozare sau la idiosincrazici, chiar la doze mici); se manifestă:
  - forme moderate: tulburări gastro-intestinale, tinitus, vertije, surditate, cefalee, tulburări de vedere, erupţii cutanate, reacţii fototoxice;
  - forme grave: greaţă, vomă, delir, deprimare respiratorie, slabiciune accentuată, colaps, chiar comă; uneori anurie şi leziuni renale, anemie hemolitică, atrofie optică, discrazii sanguine (chiar agranulocitoză);
- hipoglicemia poate fi uneori periculoasă, dacă nu este tratată prompt cu glucoză i.v.;
- hipotensiunea apare rar, dar este gravă în cazul unei administrări i.v. rapide; pot apărea şi aritmii severe;

Fepid.:
CI:
- idiosincrazie, tinitus, nevrită optică;
- sarcină (mai ales doze mari – produc avort);
- apariţia hemolizei impune oprirea administrării;

Fter. şi Fgraf.: cu toate că este mai puţin activă şi mai greu suportată comparativ cu clorochina, poate fi de primă alegere în:
- malaria severă, cu număr mare de plasmodii în sânge (>100.000/mm^3) şi malaria cu complicaţii cerebrale şi pulmonare; 1800 mg (chinină diclorhidrică), i.v. în perfuzie (600 mg în 500 ml ser fiziologic la 8 ore), când situaţia o permite, se trece la administrare orală;
- malarie cu *Pl. falciparum*, forme rezistente la clorochina sau la alte antimalarice; oral (chinină sulfurică), 650 mg, de 3 ori/ zi (după mese), timp de 7 zile, sau aceeaşi doză timp de 3 zile, asociată cu tetraciclină 250 mg, de 4 ori/ zi, timp de 7 zile.

Interacţiuni:
- chinina (ca şi chinidina) poate creşte Cp a digoxinei (şi a altor glicozide tonicardiace) şi a anticoagulantelor orale;
- poate interfera cu efectul blocanţilor neuromusculari şi poate antagoniza acţiunea anticolinesterazicelor;
- clearence-ul renal al chininei este scăzut de cimetidină şi crecut prin acidifierea urinei.

MEFLOCHINA

Un derivat de sinteză al chinolilcarbinolului (4-metanol-chinolină), cu structură înrudită cu cea a chininei.

Fcin.:
- administrată oral, se absoarbe în proporţii suficiente pentru acţiune (prezenţa alimentelor favorizează absorbţia);
- Cp creşte bifazic (intră într-o proporţie mare în ciclul enterogastric şi enterohepatic) cu un maxim la aprox. 17 ore;
- se leagă în proporţie foarte mare de proteinele plasmatice (aprox. 98%);

- se distribuie preferenţial în anumite ţesuturi (cu concentrare);
- biotransformarea la om este încă puţin cunoscută;
- se elimină preponderent prin scaun, numai 10% prin urină (nematobolizată);
- epurarea se face lent, T1/2 aprox. 20 zile.

Fdin.: acţiune schizotocidă hematică intensă faţă de *Pl. falciparum* polichimiorezistent.
Ftox.: în general bine suportată.
RA:
- uneori vertije, greaţă, vomă, dureri abdominale (toate trecătoare);
- rar, tulburări neuropsihice severe: dezorientare, stări depresive, encefalopatii, etc (obişnuit reversibile după oprirea administrării).

Fepid.: se recomandă evitarea în timpul sarcinii, în special în perioada primului trimestru (dozele foarte mari produc efecte teratogene şi tulburări în dezvoltare la rozătoare); nu este recomandată copiilor cu greutate sub 5 kg.
CI:
- bolnavi cu antecedente severe neuropsihice;
- bolnavi cu reacţii adverse la chinoline (clorochină, chinină, chinidină, etc), deoarece creşte riscul cardiotoxicităţii şi a convulsiilor.

Fter. şi Fgraf.:
- tratamentul curativ al malariei clorochin-rezistente şi polichimiorezistente produse de *Pl. falciparum*; doză unică de 750-1000 mg (25 mg/ kg la copii); pentru limitarea apariţiei rezistenţei se asociază cu pirimetamină şi sulfadoxină (ex: **Fansimex** comprimate = 250 mg meflochină + 500 mg sulfadoxină + 25 mg pirimetamină, 2-3 comprimate doză unică);
- profilactic, în zonele endemice, 250 mg o dată/ săptămână.

Interacţiuni:
- creşte riscul crizelor la epilepticii trataţi cu acid valproic;
- se recomandă prudenţă în asocierea cu medicamente care produc tulburări ale conducerii intramiocardice.

HALOFANTRINA

Este un derivat de fenantrencarbinol, are acţiune schizontocidă hematică faţă de tulpinile de *Pl. falciparum* şi *Pl. vivax* rezistente la clorochină.

Clinic, poate fi utilă în zonele endemice, în formele de malarie rezistente la clorochină.

Anomaliile biodisponibilităţii (mai ales în prezenţa alimentelor grase), cardiotoxicitatea (potenţial letală), efectul proaritmic şi alte reacţii adverse îi limitează foarte mult utilizarea.

ARTEMISININA

Antimalaric cu structură de lactonă sesquiterpenică (endoperoxid) extras din ging hao (*Artemisia annua*), cunoscută de peste 2000 de ani în China, ca plantă medicinală.

Artemisinina şi derivaţii săi: **dihidroartemisinina** (formă activă), **artemeterul** (eterul metilic), **artesunatul sodic** (esterul hemisuccinat de sodiu) au proprietăţi antimalarice cu instalare rapidă.

Fcin.: puţine date cunoscute, datorită dificultăţilor în analizele calitative şi cantitative.
Fdin.: activă faţă de *Pl. falciparum* şi *Pl. vivax*;
Fter. şi Fgraf.:
- este avantajoasă (datorită acţiunii rapide) în formele grave de malarie şi în malaria cerebrală;
- pentru evitarea instalării rezistenţei se recomandă utilizarea substanţei numai în formele rebele la alte antimalarice;
- se administrează oral, 5 zile ca medicaţie unică sau 3 zile în asociaţie cu meflochina.

ATOVAQUONA

Vezi XIX.1.3.

Fter.: dă rezultate bune în malaria cu tulpini de plasmodii rezistente la alte antimalarice (mai ales în formele cu *Pl. falciparum* şi *Pl. vivax* rezistente la clorochină). Se asociază cu proguanilul.

ANTITOXOPLASMOZE

Toxoplasmoze

Protozoarele din genul *Toxoplasma*, alături de cele din genul *Plasmodium* fac parte din clasa sporozoarelor.

Importantă din punct de vedere medical este specia *Toxoplasma gondii*. Toxoplasmoza se transmite omului de la animale domestice, mai ales pisică; în organismul omului parazitul se localizează în ganglioni şi alte ţesuturi (mai frecvent în: encefal, cortex, nuclei subcorticali, retină).

Forme clinice:
- toxoplasmoză dobândită:
  - acută: miocardită, encefalită, hepatită, pneumonie interstiţială;
  - subacută: hidrocefalie, convulsii, tulburări retiniene;
- toxoplasmoză congenitală, de gravitate mare (toxoplasmele traversează placenta).

Farmacoterapia: antimalarice (pirimetamina), sulfamide, spiramicină.

1.2. CHIMIOTERAPICE ACTIVE IN TRICOMONAZĂ, GIARDIOZĂ ŞI AMEBIAZĂ

1.2.1. Baze parazitologice

➢ ***Tricomonaza***

Agenţii patogeni ai tricomonazei sunt trei specii din genul *Trichomonas* (familia *Trichomonidae,* clasa flagelate):
- *Trichomonas elongata* (buccalis) obişnuit nu dă tulburări grave (carii dentare, cripte amigdaliene);
- *Trichomonas intestinalis*, posibil enterocolite mai ales la copii mici;
- *Trichomonas vaginalis*, cea mai patogenă specie având localizarea cea mai frecventă în cavitatea vaginală (poate invada şi aparatul urinar).

Clinic: iritaţie puternică a mucoasei cu leziuni superficiale, apoi profunde. Transmisia la bărbat se face prin raport sexual, se cantonează în prostată, iar prin lichidul prostatic poate infecta femeia. Obişnuit, parazitul nu dă manifestări clinice la barbat (rar uretrită)

➢ ***Giardioza (lambliaza)***

Agentul patogen al giardozei este protozoarul *Giardia (lamblia) intestinalis* (familia *Octomidae,* clasa flagelate).

Localizare: duoden şi jejun (traieşte vegetativ) şi zona ileocecală (se închistează şi se elimină prin fecale). Parazitul ajuns în tubul digestiv se multiplică rapid, perturbă procesul absorbţiei; poate pătrunde în profunzimea peretelui intestinal unde determină tulburări locale şi favorizează infecţii microbiene; poate invada şi căile biliare.

Clinic: dureri abdominale, diaree cu caracter cronic alternate cu perioade de constipaţie.

Transmiterea bolii: contact direct cu bolnavul şi indirect prin apă, legume, fructe infestate (formele chistice sunt rezistente)

➢ ***Amebiaza (dizenteria amebiana)***

Agentul patogen este protozoarul *Entamoeba histolytica* (genul *Entamoeba,* clasa rhizopode).

Omul reprezintă principalul rezervor al protozoarului, în transmitere pot interveni şi animale (pisică, câine) sau insecte (dar numai cu rol de vector).

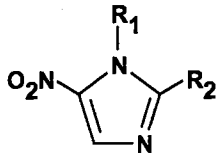
Ciclul biologic: purtătorul elimină chisturi care ingerate de om prin apă sau alimente vor reîncepe ciclul.

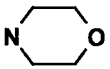
Clinic: diaree mucosanguinolentă (5-6 scaune pe zi) durere la defecaţie, tenesme, febră, stare de deshidratare; pot aparea complicaţii: perforatii intestinale, abcese la distanţă (ficat, plămâni, creier) de mare gravitate.

1.2.2. Baze farmacodinamice

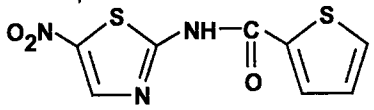
Clasificare în funcţie de structura chimică:
- derivaţi de 5-nitroimidazoli: metronidazol, tinidazol, nimorazol, ornidazol, secnidazol;
- dervaţi de 5-nitrotiazol: tenonitrozol;
- chinoline: clorochina, clorchinaldol

Derivaţi de 5-nitroimidazol



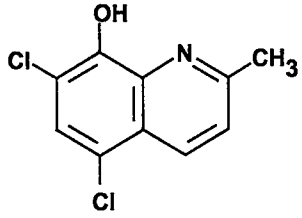
Denumirea	R_1	R_2
Metronidazol	$-CH_2-CH_2-OH$	$-CH_3$
Tinidazol	$-(CH_2)_2-SO_2-C_2H_5$	$-CH_3$
Nimorazol	$-(CH_2)_2-N$ 	$-H$
Ornidazol	$-CH_2-CH(Cl)-OH$	$-CH_3$
Secnidazol	$-CH_2-CH(CH_3)-OH$	$-CH_3$

Derivaţi de 5-nitrotiazol



Tenonitrozol

Derivaţi de chinolină



Clorchinaldol

Fig. XIX.3. Structurile chimice ale unor antiprotozoarice, active în amebiază, giardiază şi tricomoniază

METRONIDAZOL

Metronidazolul (1–(β–hidroxietil)–2–metil–5–nitroimidazol) sintetizat pe modelul azomicinei, antibiotic izolat dintr-o specie de *Streptomicete.*

Fcin.:
- administrat oral se absoarbe rapid şi aproape total (Bd aprox. 99%);
- legarea de proteinele plasmatice în proporţie mică (5-20 %);
- distribuţie largă în ţesuturi: perete intestinal, LCR, creier,bilă, abcese, fluid vaginal şi seminal, salivă, realizând concentraţii active; trece în lapte;
- T1/2 plasmatic = 8,5 ore (inductorii şi inhibitorii enzimatici modifică T1/2 în mod corespunzător);
- metabolizare hepatică (oxidare şi glucuronoconjugare);
- eliminare prin urină (10% nemetabolizat); poate colora urina în roşu-brun.

Fdin.: este un chimioterapic cu spectru larg (protozoare, bacili gram-negativ, coci gram – pozitiv, etc):
- protozoare anaerobe: *Entamoeba histolytica, Tricomonas vaginalis, Giardia intestinalis;*
- bacili gram-negativ anaerobi: *Bacteroides,* inclusiv *B. fragilis, Helicobacter pylori*;
- coci gram-pozitiv anaerobi: *Peptostreptoccocus,* majoritatea clostridilor, inclusiv *Clostridium difficile.*

Mecanism de acţiune. Metronidazolul este un prodrog, bioactivarea are loc prin reducerea grupării – nitro de către microorganismele sensibile:
- aceste microorganisme conţin obişnuit componente transportoare de e^-, denumite ferodoxine (Fe – S proteine), care posedă suficient potenţial redox negativ pentru a dona e^- unor acceptori biologici furnizori de energie pentru metabolismul protozoaric sau unor acceptori exogeni cum ar fi de exemplu metronidazolul;
- transferarea unui e^-, la o grupare nitro a metronidazolului, o transformă într-un anion nitro foarte reactiv care inactivează ADN –ul şi posibil alte biomolecule vitale pentru parazit.

Ftox.: cu toate că este considerat a fi bine suportat, prezintă numeroase reacţii adverse, uneori (la doze mari) chiar grave:

RA:
- rar: vomă,diaree, cefalee, erupţii cutanate grave;
- relativ frecvent: anorexie, greaţă, gust metalic;
- administrarea îndelungată de doze mari, tulburări neurologice toxice: slăbiciune, nevrită periferică, parestezii, vertij, ataxie, chiar crize epileptice (obişnuit reversibile dupa tratament);
- ocazional, neutropenie;
- consumul de alcool în timpul tratamentului induce reacţii de tip disulfiram;
- chiar la doze mici " in vitro " are proprietăţi mutagene asupra bacterilor;
- administrarea de doze mari tip indelungat la unele specii de rozatoare are acţiune cancerigenă (fără semnificaţie clinică).

Fepid.

CI:
- afecţiuni cerebrale organice;
- se administrează cu prudenţă în timpul sarcinii; a se evita în primul trimestru, în perioada naşterii şi alăptării;
- în afecţiuni hepatice grave, obligatoriu se reduc dozele.

Fter. şi Fgraf.:
- de primă alegere în ***amebiaza hepatică*** şi ***dizenteria amebiana acută***, oral 750 mg de 3 ori/ zi, timp de 10 zile; la copii 35 –50 mg/kg/zi (fracţionat în 3 prize);
- în ***tricomonaza vaginală,*** oral 250 mg de 2 ori/ zi timp de 7 zile şi un comprimat vaginal (500 mg) seara; dacă parazitul este prezent în tractul genital al bărbatului partener sexual,

ambii parteneri trebuiesc trataţi în acelaşi timp (pentru bărbat aceiaşi doza orala); altă variantă 2 g oral, doză unică;
- în ***giardioză,*** 2 g oral o dată / zi, timp de 3 zile; la copii, sub 3 ani, 400 mg/zi, între 3 – 7 ani, 600 mg/zi iar la cei între 7 – 10 ani, 1 g/zi;
- în ***infecţii cu anaerobi*** cu diferite localizări (obişnuit în asociaţie cu antibiotice ţintite), 1-2 g/zi fracţionat în 2-4 prize timp de 7 zile; în infecţii grave, perfuzie i.v. lentă (500 mg / 100 ml) iniţial 1 g, apoi 500 mg la 6 ore;
- în ***diareea*** prin *Clostridium difficile*, 250 mg de 4 ori / zi timp de 7 – 10 zile.

Interacţiuni:
- creşte toxicitatea nervos centrală a litiului la bolnavii trataţi cu doze mari de antidepresiv;
- asocierea cu anticoagulantele orale creşte riscul accidentelor hemoragice;
- cimetidina creşte Cp a metronidazolului.

TINIDAZOL

Un alt derivat de 5-nitroimidazol cu proprietăţi farmacocinetice, farmacodinamice şi farmacotoxicologice asemănătoare metronidazolului.

Fter. şi Fgraf.:
- în ***tricomonază*** şi ***giardioză***: oral 2g (1g, copii intre 6–12 ani), doză unică;
- în ***dizenteria amebiană***: oral 2g/zi (1g/zi, copii 6-12 ani) timp de 2, 3 zile;
- în ***amebiaza hepatică***: oral aceleaşi doze timp de 3 –5 zile;
- în ***infecţii cu anaerobi***: oral 2g iniţial, apoi 1g/zi timp de 5 –7 zile; în cazuri grave perfuzie i.v. 800mg/zi timp de 5–6 zile;
- în scop ***profilactic***, înainte de intervenţii chirurgicale, oral sau în perfuzie i.v.

Alţi derivaţi de nitroimidazoli cu proprietăţi asemănătoare tinidazolului:
ORNIDAZOL, SECNIDAZOL, NIMORAZOL

EMETINA

Alcaloid extras din ipeca (rădăcina uscată de *Uragoga ipecacuanha*), are acţiune intensă amebocidă sistemică.

Fcin.:
- administrată oral are acţiune iritantă gastrică intensă;
- se administrează prin injectare s. c. sau i.m. (administrări dureroase);
- se concentrează în ficat unde persistă timp îndelungat (săptămani);
- metabolizare şi eliminare renală lentă, tendinţă la acumulare;
- T1/2 aprox. 5 zile.

Fdin.:
- acţiune amebocidă sistemică;
- este activă şi faţă de *Fasciola hepatica*.

Mecanism de acţiune: inhibă sinteza proteică ca urmare a blocării funcţiei ADN- ului amebian

Ftox.:
- peste 50 % din indivizii trataţi prezintă reacţii adverse grave; indice terapeutic mic, putin folosită (în curs de înlocuire prin dehidroemetina);
- principala reactie adversă – toxicitatea miocardică.

Fepid.: vezi dehidroemetina.

Fter.: ca alternativă a metronidazolului când acesta este inactiv sau contraindicat:
- dizenterie amebiană;
- amebiaza hepatică.

Fgraf.: 1 mg/kg/zi, timp de 10 zile.

DEHIDROEMETINA

Derivat dehidrogenat al emetinei cu toxicitate mai mică.

Fcin.:
- **vezi emetina;**
- mai puţin iritantă gastric

Fdin.:
- **vezi emetina;**
- este mai activă asupra trofozoiţilor mobili şi mai puţin asupra chisturilor

Ftox.: indice terapeutic mai mare decât cel al emetinei.

RA:
- la doze terapeutice: frecvent tulburări gastrointestinale (în special diaree), astenie, posibile modificări EKG;
- la supradozare: fenomene de intoxicaţie miocardică (tahicardie sinusală intensă, hTA, tulburări de repolarizare, inversarea undei T), oboseală neuromusculară, erupţii cutanate.

Fepid.: tratamentul se face numai în clinică sub monitorizare atentă.

CI. (sau prudenţă):
- cardiaci, afecţiuni ale musculaturii striate, tulburări neurologice;
- primul trimestru de sarcină;
- atenţie deosebită la debili şi bătrâni.

Fter.: ca alternativă a metronidazolului;
- dizenterie amebiana;
- amebiaza hepatică;
- se poate asocia cu metronidazolul sau cu paromomicina în formele acute de dizenterie sau cu clorochina in amebiaza hepatică.

Fgraf.:
- oral, 1mg/kg/zi (fractionat la mese) timp de 6–10 zile; în cazuri grave 1,5–2mg/kg/zi, cel mult 20 zile;
- la nevoie se poate repeta tratamentul după 15 zile;
- în caz de vomă sau în forme foarte grave se poate injecta s.c.

DILOXANID FUROAT

Derivat de dicloracetamidă sub formă de ester furoic .

Fcin.:
- după administrare orală se hidrolizează în intestin şi mucoasa intestinală în diloxanidă şi acid furoic inactiv;
- aprox. 90 % din diloxanidă se absoarbe, în majoritate se metabolizează, se elimină prin urină;
- fracţiunea de 10 % neabsorbită reprezintă formă activă;
- prin acumulare, realizează concentraţii mari în intestin

Fdin.:
- activ pe chisturile amebiene;
- mecanismul de acţiune este insuficient cunoscut.

Ftox.: în general substanţa este bine tolerată.

RA:
- gastrointestinale: flatulenţă relativ frecvent, rar greaţă, vomă, diaree;
- ocazional: urticarie, prurit.

Fepid.:
CI:
- femei gravide;
- copii sub 2 ani.

Fter.: tratamentul asimptomatic al purtătorilor de chisturi amebiene.
Fgraf.:
- oral, 500 mg de 3 ori/zi, timp de 10 zile;
- la copii, 20 mg/kg/zi, fracţionat în 3 prize timp de 10 zile.

CLOROCHINA

Clorochina, derivat de 4 – aminochinolină, antimalaric eficace (**vezi XIX . 1.1.**), este activă şi ca amebocid hepatic.

Fter.:
- alternativă a metronidazolului în ***amebiaza hepatică*** (se acumulează in ficat); tratează şi previne abcesele hepatice amebiene;
- pentru eradicarea amebiazei se asociază cu un amebocit intestinal.

Fgraf.: oral, 1 gr/zi timp de 2 zile, apoi 500 mg/zi timp de 2-3 săptămâni; la nevoie se repetă.
Fepid.: **vezi XIX.1.1.**

MEPACRINA (QUINACRINA)

Mepacrina, un colorant acridinic de sinteză, iniţial folosită ca antimalaric, astăzi are utilizări limitate în giardioză. Poate fi utilă şi în teniază.

Fcin.:
- administrată oral, se absoarbe usor din tubul digestiv;
- în organism are un tranzit lent (se acumulează în ţesuturi de unde se eliberează în timp);
- epurare prin metabolizare parţială şi eliminare lentă prin urină, şi partial sub formă activă prin bilă.

Fdin.:
- schizontocid hematic, amebocid;
- activa în tricomonaza intestinală, teniază si botriocefaloză.

Mecanism de acţiune: inhibă enzime importante pentru metabolismul paraziţilor (de exemplu colinesterazele)

Ftox.:
- relativ frecvent: vomă, cefalee, ameţeli;
- rar: eruptii cutanate, opacitate corneeană, retinopatii, discrazii sanguine, necroză hepatică acută, psihoze toxice;
- foarte rar: dermatită exfoliativă acută;
- poate colora pielea în galben şi pigmenta unghiile în brun (reversibile).

Fepid.:
CI:
- insuficienţă renală şi hepatică, afecţiuni psihice;
- în cazul tratamentului teniazei: ulcer, afecţiuni cardiovasculare, în perioada ciclului menstrual şi la gravide;
- consumul băuturilor alcoolice (apar fenomene de tip "disulfiram".

Fter.: poate fi eficace în unele cazuri de giardioză şi teniază
Fgraf.:
- oral, 100mg de 3 ori/zi (dupa mese, cu multa apă), timp de 5-7 zile; copii până la 10 luni 2mg/zi pentru fiecare lună de vârstă; restul, până la 15 ani, 20mg/zi pentru fiecare an de vârstă.

PAROMOMICINA

Antibiotic aminoglicozidic extras din culturile de *Streptomyces rimosum.*

Fiind o aminoglicozidă (moleculă intens polară) se absoarbe foarte puţin după administrarea orală, ceea ce explică pe deoparte lipsa reacţiilor adverse sistemice şi pe de altă parte utilitatea în parazitozele intestinale (protozoare, helminţi).

Ftox.: tulburări gastro-intestinale, în special diaree.
Fdin.:
- acţionează direct asupra paraziţilor, probabil prin lezarea membranelor celulare, cu pierdere consecutivă de constituenţi celulari;
- indirect prin acţiune antibacteriană asupra microorganismelor normale şi patogene din tractul gastro-intestinal (care reprezintă parţial sursa de nutriţie a paraziţilor);

Fter.:
- se utilizează limitat în tratamentul amebiazei intestinale;
- uneori poate fi utilă în tratamentul teniazelor, leishmaniozelor şi criptococozelor la bolnavii cu SIDA

Fgraf.: oral, 25-75mg/kg/zi, fracţionat la 8 ore, timp de 5-10 zile.

CLORCHINALDOL, CLIOCHINOL ŞI DIIODOHIDROXICHINOLINA (8- HIDROXICHINOLINE)

Clorchinaldolul, cliochinolul şi diiodoxichinolina sunt derivaţi de 8 - hidroxichinoline halogenate (halochine), sunt active ca amebicide intestinale (luminale) numite şi antiseptice intestinale.

Fcin.:
- administrate oral se obsorb în proporţie redusă, cel mult 25%;
- realizează concentraţii mari în intestin.

Fdin.:
- sunt active faţă de chisturile amebiene şi indicate la purtătorii asimptomatici de chisturi;
- pot fi utile uneori în dizenteria bacilară, enterite şi enterocolite acute.

Ftox.: halochinele sunt considerate medicamente cu risc, mai ales la doze mari.
RA.:
- disconfort gastric, greaţă, vomă, diaree, cefalee;
- fenomene de iodism, ocazional o uşoară creştere a volumului tiroidei;
- foarte rar (tratamente prelungite) apare un sindrom de "neuropatie mielooptică subacută" cu tulburări neurologice, vegetative, psihice, de vedere (mergând până la orbire).

Fter.: infecţii intestinale, bacteriene, amebiene şi micotice; dizenterie amebiană (forme uşoare).

Clorchinaldolul este indicat şi extern în plăgi infectate, plăgi de decubit şi în micoze cutanate.

Fgraf.:
- oral - 250mg de 3 ori/zi, timp de 7-10 zile (la nevoie dupa o pauză de 10 zile se pot repeta aceleaşi doze, cel mult 7 zile).

Alte chimioterapice:
TENONITROZOL – oral, combate componenta uro-vaginală a tricomonazei.
DIFETARSONA – oral, în amebiaza intestinală şi unele helmintiaze (oxiurază, tricocefaloză)

1.3 CHMIOTERAPICE ACTIVE ÎN TRIPANOSOMIAZĂ, LEISHMANIOZĂ ŞI PNEOMOCISTOZĂ

1.3.1. Baze parazitologice

➢ **Tripanosomiaza (boala somnului)**

Boală parazitară determinată de protozoare flagelate din genul *Trypanosoma* (fam. *Trypanosomidae*, clasa *Flagellata*). Vectorii bolii sunt insecte (anumite specii de hematofage).

- **Tripanosomiaza africană**; două variante:
  - ***Tripanosomiaza gambiană*** având agentul patogen *Trypanosoma brucei gambiense*, răspândită în Africa ecuatorială vestică şi centrală. Insecta vectoare aparţine genului *Glossina* cu speciile *G. palpalis* şi *G. tachinoides* (musca tse-tse);
  - ***Tripanosomiaza rhodesiană*** având agentul patogen *Trypanosoma brucei rhodesiense*, răspândită în Africa ecuatorială estică. Insecta vectoare aparţine tot genului *Glossina* cu speciile *G. marsitans* şi *G. pallidipes*.

Mod de infestare: prin inoculare (înţepătura insectei cu ocazia hrănirii cu sânge uman), pe cale mecanică (prin strivirea pe piele a insectei), pe cale congenitală şi probabil pe cale sexuală sau prin transfuzii de sânge.

Rezervor de infecţii: omul şi antilopa (doar pentru T. rhodeziană).

Clinic: există două forme:

- forma limfatico-sanguină: febră, adenopatii, hiperestezii cutanate;
- forma cerebrală (meningoencefalică): tulburări sfincteriene, tulburări psihice.

In caz de agravare: torpoare accentuată, hipotermie, piedere în greutate (slăbire excesivă), comă.

Pentru T. rhodeziană evoluţia este mai scurtă, dar mai severă.

- **Tripanosomiaza americană** (boala Chagas, boala somnului americană) având agentul patogen *Trypanosoma cruzi*, răspândită în America Centrală şi de Sud. Insecte vectoare: specii din fam. *Reduvidae* (ploşniţe) care înţeapă în mod obişnuit în regiunea feţei ("barbaros", "kissing bugs")

Mod de infestare: protozoarul se găseşte în dejecţiunile insectei, infestarea se face prin soluţii de continuitate ale pielii sau mucoaselor (foarte rar pe alte căi).

Rezervorul de infecţie: animale domestice şi sălbatice.

Clinic:

- faza de debut: inflamaţii la nivelul porţii de intrare;
- faza de stare: febră, frisoane, dureri musculare, tulburări nervoase, miocardită, tulburări ganglionare şi plexale la nivelul pereţilor tubului digestiv.

Uneori boala intră într-o fază cronică în care leziunile nu mai progresează.

Complicaţii: atingeri ale organelor cavitare, mai ales cardiace, manifestări de meningoencefalită

➢ **Leishmanioza**

Boală parazitără cauzată de diferite specii de protozoare hemoflagelate din genul *Leishmania* (fam. *Trypanosomidae*, clasa *Flagellata*).

În funcţie de manifestările clinice, de specia de protozoar, de insecta vectoare şi de răspândirea geografică există:

- **Leishmanioză cutanată**. Agentul patogen este *L. tropica*, iar gazda vectoare este reprezentată de ***flebotomi*** (insecte mici din genul *Phlebotomus*).

Mod de infestare: inoculativ, contaminativ (prin lezarea pielii în urma strivirii flebotomilor).

Rezervor de infecţie: om, câine, pisică şi diferite specii de rozătoare sălbatice.

Localizare: parazit intracelular, în leziuni ulceroase, pe membre şi/sau faţă; evoluţie lentă, obişnuit benignă; lasă imunitate.

Răspândire: Africa de Nord, Europa (în special ţările Mediteranei de Vest), Asia Centrală şi America de Sud.

- **Leishmanioza cutaneo-mucoasă**. Agentul patogen este *L. braziliensis* (şi specii asemănătoare: *L. mexicana, L. peruviana*), iar gazda vectoare: ***flebotomii***.

Mod de infestare: inoculativ şi contaminativ.

Localizare: intracelular, în leziuni cutanate, mucoase sau cutaneo-mucoase; formele grave lasă leziuni (deformări, mutilări).

Răspândire: America Centrală şi de Sud.

- **Leishmanioza viscerală** (boala Kala-azar). Agentul patogen este *L. donovanii* (*infantum*). Gazda vectoare: ***flebotomii***.

Mod de infestare: inoculativ, contaminativ, direct (oral, inhalator, prin transfuzii de sânge), congenital.

Rezervor de infecţie: omul, animalele domestice (în special câinele) sau sălbatice (vulpe, şacal, unele rozătoare).

Localizare: intracelular, în ficat, splină, ganglioni, măduva hematopoetică.

Clinic: triada simptomatică: febră, anemie, splenomegalie; numeroase complicaţii.

Răspândire: Asia (în special India şi China, Africa, America de Sud, Europa (mai ales bazinul mediteraneean).

➢ **Pneumocistoza**

Boală paraziatară cauzată de "protozoarul" *Pneumocystis carinii* (loc încă neprecizat în sistematică); se găseşte sub formă vegetativă (trofozoiţi) şi chistică.

Mod de infestare: respirator (posibil şi digestiv), transplacentar.

Rezervor de infecţie: în principal omul; parazitul a fost semnalat şi la unele animale (şobolan, pisică, porc).

Localizare: plămâni.

Clinic: simptome de pneumonie subacută gravă (la copii şi bătrâni se poate manifesta foarte grav; la malnutriţi şi la imunocompromişi, obişnuit are o evoluţie letală); posibile complicaţii pulmonare şi cardiace.

Răspândire: universală; există şi purtători sănătoşi.

SURAMINA

Substanţă cu moleculă voluminoasă, polară; colorant nemetalic.

Fcin.:

- acţiune iritantă (gastrică şi după injectare i.m.); se administrează i.v.;
- cinetică lentă: se leagă în proporţie mare şi puternic de proteinele plasmatice, se elimină lent pe cale renală, persistă luni de zile în plasmă;
- nu pătrunde în LCR şi creier;

Fdin.:

- acţiune tripanocidă asupra: *T. b. gambiense* şi *T. b. rhodesiense*;
- activă şi pe unele forme adulte de filarii: *Onchocerca volvulis*.

Mecanism de acţiune: puţin cunoscut

- "in vitro" interacţionează cu numeroase molecule bioactive;
- este captată de celulele protozoarelor sensibile unde inhibă enzime şi lezeaza membranele organitelor intracelulare.

Ftox.: toxicitate crescută; este necesară testarea iniţială a unei eventuale hipersensibilităţi, prin administrarea unei doze mici (hipersensibilitatea este confirmată prin manifestarea unei reacţii acute rapide: vomă, colaps, comă);

RA:

- obişnuite: febră, erupţii cutanate, nevrită periferică, nefrotoxicitate;
- rar, anemie hemolitică, agranulocitoză.

Fepid.: tratament sub supraveghere medicală (este necesară urmărirea funcţiei renale).

CI:

- persoane cu hipersensibilitate la suramină (cei ce manifestă intoleranţă la prima doză);
- insuficienţă renală.

Fter şi Fgraf.:
- în tripanosomiaza africană:
- curativ: i.v. lent, sol. 10% (este necesară testarea iniţială a sensibilităţii cu 100-200 mg), 1g în zilele 1, 3, 7 ale săptămânii; se repetă după 3 luni;
- profilactic: 1g/ săptămână, timp de 5-6 săptămâni;
- în oncocercoză (în continuarea tratamentului cu dietilcarbamazină), 1g la 2-3 zile, timp de o săptămână.

PENTAMIDINA

Are structură de diamidină, cu o solubilitate acceptabilă şi o toxicitate redusă.

Fcin.:
- administrată parenteral (i.m.) se absoarbe şi se distribuie repede;
- se acumulează în ficat şi în rinichi;
- realizează concentraţii joase în LCR şi creier (insuficiente terapeutic);

Fdin.: spectru antiprotozoaric mai larg decât cel al suraminei:
- *T. b. gambiense, T.b. rhodesiense, L. donovani, P. carinii*;
- are şi acţiune antifungică faţă de *Blastomyces dermatitidis*;

Mecanism de acţiune: nu este pe deplin elucidat; numeroase cercetări au demonstrat:
- "in vitro", la concentratii mmolare (în interiorul tripanosomilor), interacţionează cu anumite fracţiuni intracelulare încărcate negativ (pentamidina este o substanţă dicationică hidrofobă) cum ar fi: membrana fosfolipidică, enzime, ARN, ADN;
- "in vitro" inhibă topoizomeraza II şi Ca^{2+}, Mg^{2+}-ATP-aza mitocondrială a tripanosomilor;
- determină agregarea ribozomilor, inhibă ADN-ul şi sinteza proteică a parazitului.

Ftox.:

RA:
- hTA cu tahicardie (are acţiune histamino-eliberatoare şi simpatoplegică), vomă, ameţeli, nelinişte, cefalee, lipotimie (rar);
- ocazional, erupţii cutanate, disfuncţie hepatică, hipocalcemie, etc;
- acţiune toxică asupra ţesutului β-insular pancreatic: iniţial produce hipoglicemie, apoi hiperglicemie; rar diabet zaharat, dar posibil ireversibil;
- injectarea i.m este dureroasă; se recomandăca injectarea să se facă in poziţie culcată şi pe nemâncate pentru a limita acţiunea hipotensivă.

Fter şi Fgraf.:
- alternativă a suraminei în tripanosomiaza africană (în faza limfo-sanguină), i.m. 2,5-3 mg/ kg, la 2 zile, serii de 8-10 doze (la nevoie se repetă după o lună); profilactic, 4mg/ kg, 1 dată la 5-6 luni;
- în leishmanioza viscerală şi în blastomicoză, i.m. 4mg/ kg/ zi, timp de 14-21 zile;
- pentru profilaxia infecţiei cu *P. carinii*, la bolnavii imunocompromişi, 300 mg la 4 săptămâni (administrare în aerosoli)

ATOVAQUONA

Derivat de hidroxinaftochinonă, un analog al ubichinonei, cu solubilitate mică în apă.

Fcin.:
- absorbţie intestinală limitată (Bd creşte prin administrarea sub formă de suspensii microfine şi în prezenţa grăsimilor);
- se leagă în proporţie de peste 99% de albuminele plasmatice;
- după o doză unică apar două vârfuri ale Cp, ceea ce demonstrează intrarea în circuitul enterohepatic; de unde şi un T1/2 mare (1,5-3 zile);
- în LCR, doar 1% din Cp;
- eliminare în majoritate biliară (94% nematobolizată); în urină se găsesc doar urme.

Fdin.: are acţiune antiprotozoarică faţă de:
- *P. carinii, T. gondii, Pl. falciparum* şi *Pl. vivax.*

Mecanism de acţiune: nu este pe deplin cunoscut, majoritatea cercetărilor susţin că:
- interferă selectiv cu transportul de e^- mitocondriali ai protozoarelor sensibile (inhibă ubichinona, asemănătoare structural); consecutiv scade biosinteza de ATP şi a pirimidinelor determinând colapsul potenţialului membranar mitocondrial;
- sinergismul dintre proguanil şi atovaquonă pare a fi determinat de capacitatea proguanilului de a potenţa proprietatea atovaquonei de a produce acest colaps membranar.

Ftox.: administrată în malaria acută cu *Pl. falciparum* şi pacienţilor imunocompromişi, reacţiile adverse atribuite direct atovaquonei sunt dificil de separat de simptomele specifice afecţiunilor menţionate.

RA:
- frecvent, erupţii cuatanate;
- ocazional, greaţă, vomă, diaree, febră, cefalee, insomnie, anemie, neutropenie, creşterea enzimelor hepatice.

Fepid.:

CI (relative):
- antecedente alergice;
- tulburări gastrointestinale (pot micşora absorbţia intestinală).

Fter şi Fgraf.:
- alternativă a co-trimoxazolului în tratamentul (şi profilaxia) pneumoniei cu *P. carinii*: oral, 750 mg, de 3 ori/ zi, timp de 21 zile;
- a treia alternativă (după meflochină şi meflochină + artesunat) în asociaţie cu proguanilul in tratamentul malariei clorochin-rezistente şi multirezistente cu *Pl. falciparum*: 1000 mg atovaquonă + 400 mg proguanil, timp de 3 zile;
- tratamentul infecţiilor oportuniste cauzate de *P. carinii* şi *T. gondii* la *bolnavii imunocompromişi.*

MELARSAPROL

Derivat al produsului de condensare dintre dimercatopropanol (dimercaprol) şi oxidul de melarsen (conţine As trivalent). Se găseşte sub forma a doi steroizomeri în raport de 3:1.

Fcin.:
- compus insolubil în apă, se administrează i.v., soluţie 3,6% (g/v) în propilenglicol;
- T1/2 plasmatic aprox. 24 ore;
- se distribuie în LCR şi creier în cantităţi relativ mici (aprox.20% din Cp), dar suficiente pentru acţiune tripanocidă;
- se metabolizează repede într-un compus cu As pentavelant netoxic;
- se elimină rapid prin urină; în fecale se regăseşte As în proporţie ridicată.

Fdin.: acţiune tripanocidă rapidă asupra celor două specii de *Trypanosoma* africană.

Mecanism de acţiune: interacţionează cu grupările sulfhidril vicinale ale unor proteine şi enzime ale paraziţilor (şi probabil ale organismului gazdă, ceea ce ar explica toxicitatea crescută a substanţei).

Ftox.: fiind un compus al As, are o toxicitate ridicată.

RA:
- vomă, dureri abdominale intense (pot fi limitate prin administrare pe nemâncate şi post timp de câteva ore după administrare);
- hTA, edeme, erupţii cutanate, polinevrite;
- 10 % din cazurile tratate fac o encefalopatie reactivă (în special la bolnavii cu atingeri cerebrale intense ale formei meningoencefalice a tripanosomiazei);
- hemoliză gravă la bolnavii cu deficit de G6-PD;
- reacţii de tip Herxheimer (mai ales febră) la începutul tratamentului.

Fepid.:

CI:
- bolnavii cu deficit de G6-PD;
- gripă.

Fter. şi Fgraf.: în tripanosomiază africană (*T. b. gambiense* şi *T. b. rhodesiense*), mai ales în faza meningoencefalică; i.v. lent 3,6 mg/ kg/ zi (fără a depăşi 180 mg) în 3 cicluri a câte 3 zile sau 2 cicluri a câte 4 zile separate prin pauze de o săptămână; la copii, 1,8 mg/ kg/ zi;

NIFURTIMOX

Derivat de nitrofuran cu acţiune tripanocidă atât asupra formelor extracelulare (mastigot) cât şi asupra celor intracelulare (amastigot).

Fcin.:
- administrat oral se absoarbe repede;
- vârful Cp se atinge după aprox. 3,5 ore;
- biotransformare rapidă la primul pasaj hepatic;
- eliminare urinară sub formă de metaboliţi (numai 0,5% nemetabolizat)
- T1/2 aprox. 3 ore.

Fdin.: acţiune tripanocidă faţă de *Trypanosoma cruzi.*

Mecanism de acţiune:
- gruparea nitro- prin reducere enzimatică parţială (probabil participă o reductază din *T. cruzi*) se activează în anionul nitro-, care apoi transferă e^- (regenerând gruparea nitro-nativă) unor substraturi formând specii reactive ale oxigenului sub formă de radicali liberi: anionul superoxid, anionul peroxid şi anionul hidroxil;
- radicalii liberi formaţi lezează macromoleculele parazitului (inactivează enzime, lezează ADN-ul şi membrana celulară, peroxidează lipidele, etc);
- celulele mamiferelor sunt parţial protejate prin enzime care inactivează radicalii liberi (catalaza, glutation peroxidaza, superoxid dismutaza); aceste enzime lipsesc tripanosomilor;

Ftox.:

RA:
- frecvent, greaţă, vomă, dureri abdominale, anorexie cu pierderi severe în greutate (mai ales la bătrâni şi în caz de administrare cronică; copii suportă mai bine compusul);
- relativ rar, cefalee, tulburări psihice, parestezii, polinevrite, excitabilitate nervos-centrală;
- uneori, reacţii prin hipersensibilizare (imediată şi întârziată): dermatite, febră, icter, infiltrate pulmonare, anafilaxie; suprimarea sau deprimarea reacţiilor imune mediate celular;
- consumul băuturilor alcoolice creşte riscul reacţiilor adverse grave.

Fepid.: datorită gravităţii bolii Chagas şi a lipsei altor medicamente cu eficacitate superioară, CI absolute ale medicamentului practic lipsesc.

Fter.: tratamentul tripanosomiazei americane (boala Chagas), mai ales în forma acută (eficacitatea în forma cronică este redusă);

Fgraf.:
- adulţi: 8-10 mg/ kg/ zi, timp de 90-120 zile;
- copii: 1-10 ani, 15-20 mg/ kg/ zi, timp de 90 zile;
  10-16 ani, 12,5-15 mg/kg/ zi, timp de 90 zile.

EFLORNITINA

Eflornitina (difluorometilornitina) este un chimioterapic inhibitor ireversibil al ornitindecarboxilazei.

Fcin.:
- administrată oral, are Bd aprox. 50%;
- legare minimă de proteinele plasmatice;
- distribuţie largă în organism, inclusiv în SNC;
- eliminare preponderent renală în majoritate sub formă nemetabolizată;
- T1/2 aprox. 3 ore;

Fdin.:
- activă faţă de *T. b. gambiense,* mai puţin faţă de *T. b. rhodesiense*;
- relativ puţin activă faţă de *P. carinii*;

Mecanism de acţiune:
- inhibă ireversibil ornitin decarboxilaza tripanosomilor şi a mamiferelor;
- deoarece înlocuirea enzimelor afectate se face mult mai rapid la mamifere, precum şi la *T. b. rhodesiense* (turnover rapid), toxicitatea substanţei este mult mai mică;
- enzima catalizează biosinteza poliaminelor indispensabile pentru diviziunea şi diferenţierea celulară.

Ftox.: toxicitatea substanţei este relativ mare.

RA:
- frecvent, anemie (48%), diaree (39%), leucopenie (27%);
- mai rar, trombocitopenie, alopecie, vomă, dureri abdominale, febră, cefalee, etc;
- rar, convulsii;
- tratamentele prelugite (mai ales pe cale orală) pot duce la surditate (se recomandă examene audiometrice periodice);

Fter. şi Fgraf.:
- tratamentul tripasnosomiazei vest-afrcane (*T. b. gambiense*);
- i.v. sau perfuzie i.v., 100 mg la 6 ore, timp de 14 zile;
- administrarea orală este mai puţin eficace.

MEGLUMINA ANTIMONAT

Compus organic al stibiului pentavalent, eficace în leishmanioza viscerală.

Se injectează i.m. profund 100 mg/ kg/ zi, timp de 10-12 zile; se repetă după o pauză de 4-6 săptămâni

Este relativ bine suportată.

STILBOGLUCONAT DE SODIU

Alt compus organic al stibiului pentavalent eficace în leishmanioza viscerală. Are proprietăţi asemănătoare megluminei.

2. ANTIHELMINTICE

2.1. BAZE PARAZITOLOGICE

Helminţii (viermii) sunt paraziţi patogeni care fac parte din grupul ***metazoare*** (au corpul format din celule diferenţiate în ţesuturi) şi cuprind două sub-încrengături:
- ➢ **Nemathelminţi** – viermi cilindrici.
- ➢ **Plathelminţi** – viermi plaţi.

Nemathelminţii cuprind o singură clasă importantă în patologie – **nematodele**, cu corp alungit şi cilindric; din clasa nematodelor fac parte şi ***filariile***, cu corp foarte alungit şi subţire (familia *Filariodae*).

Plathelminţii cuprind două clase:
- **cestodele**, cu corp lung şi turtit;
- **trematodele**, cu corp scurt şi plat

2.2. BAZE FARMACODINAMICE ŞI FARMACOTERAPEUTICE

Antihelminticele acţioneaza fie vermifug, fie vermicid:
- **vermifugele** afectează structurile neuromusculare şi inhibă motilitatea helminţilor; paralizia poate fi precedată de stimularea motilităţii, ceea ce uşurează expulzarea paraziţilor prin scaun (spontan sau în urma administrării unui purgativ);

- **vermicidele**, unele acţionează prin creşterea permeabilităţii ţesutului cutanat, ceea ce duce la moartea paraziţilor şi eliminarea lor fragmentară sau digerată de către sucurile digestive; altele, la început stimulează motilitatea, apoi paralizează şi în final determină moartea paraziţilor.

Clasificarea antihelminiticelor se face pe baza clasificărilor parazitologice:
- antihelmintice **active faţă de nematode**;
- antihelmintice **active faţă de cestode**;
- antihelmintice **active faţă de trematode**.

Unele antihelmitice pot fi active şi pe paraziţi care fac parte din alte clase.

În funcţie de localizarea paraziţilor şi calea de administrare, antihelminticele acţionează:
- **local**, pentru eliminarea helminţilor care parazitează tractul gastrointestinal;
- **sistemic**, pentru eradicarea helminţilor adulţi sau în evoluţie care au invadat ţesuturi şi organe.

Localizările tisulare (de ex. în cisticercoze, echinococoze, filarioze, trichinoze) ale paraziţilor sunt mai greu de afectat, ele răspund uneori numai parţial la medicaţia antihelmintică curent disponibilă.

2.2.1. Antihelmintice active faţă de nematode şi filarii

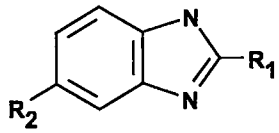
TABELUL XIX.2

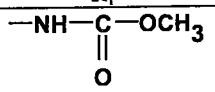
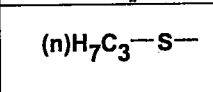
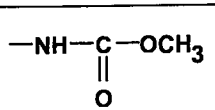
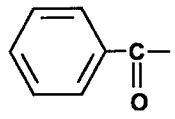
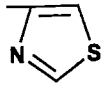
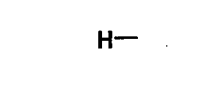
Pricipalele nematode: boli provocate, caracteristici şi tratament

PARAZITUL BOALA	*GAZDA INTERMEDIARA*	*MOD DE INFESTARE*	*LOCALIZARE (traiectorie)*	*TRATAMENT*
Ascaris lumbricoides **Ascaridioză**	Pamânt (geohelmint)	digestiv	Intestin (după un ciclu perienteric)	Mebendazol Albendazol Pirantel pamoat Piperazină
Enterobius (oxiuris) vermicularis **Oxiuriază**		digestiv	Intestin, organe genitale (femei), piele	Pirantel pamoat Mebendazol Albendazol
Trichuris trichiura **Trichocefaloză**	Pamânt (geohelmint)	digestiv	Intestin	Mebendazol Albendazol Oxantel
Trichinella spiralis **Trichineloză**	Porc	digestiv	Intestin, muşchi (prin circulaţie)	Albendazol Mebendazol (Cortizoni simptomatic)
Strongyloides Stercoralis **Strongiloldoză**	Pamânt (geohelmint)	cutanat (larve), digestiv	Intestin	Ivermectin Tiabendazol Albendazol Befeniu hidroxinaftoat
Ancylostoma duodenale, Necator americanus **Angilostomiază Necatoriază**	Pamânt (geohelmint)	cutanat (posibil digestiv sau transplacentar)	Intestin (după un ciclu perienteric)	Albendazol Mebendazol Tiabendazol Pirantel pamoat
Wuchereria boncrafti, W. pacifica, Brugia malayi **Filarioze limfatice**	Specii de tânţari	inoculativ	Microfilariile – în sânge; filariile adulte – în sist. limfatic	Dietilcarbamazină + Albendazol
Onchocerca valvulus **Oncocercoză**	Insecte (Simulium)	inoculativ	subcutanat şi la niv. ochiului	Ivermectin Dietilcarbamazina

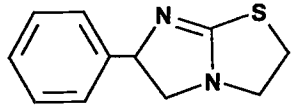
Clasificare în funcţie de structura chimică:
- derivaţi de benzimidazol: albendazol, mebendazol, tiabendazol;
- derivaţi de imidazotiazol: levamisol;
- derivaţi de tetrahidropirimidină: pirantel;
- derivaţi de piperazină: piperazina.

Derivaţi de benzimidazol



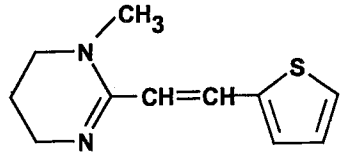
Denumirea	R_1	R_2
Albendazol		
Mebendazol		
Tiabendazol		

Derivaţi de imidazotiazol



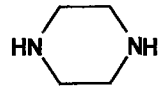
Levamisol

Derivaţi de tetrahidropirimidină



Pyrantel (pamoat)

Alte structuri



Piperazina

Fig. XIX.4. Structurile chimice ale unor antihelmintice active faţă de nematode şi filarii

MEBENDAZOL

Este un derivat de benzimidazol, antihelmintic cu spectru larg; foarte puţin solubil în apă.

Fcin.:

- absorbţie redusă din intestin (Bd < 10%); prezenţa grăsimilor creşte absorbţia;
- parţial rapid metabolizat hepatic;
- eliminare renală, parţial biliară.

Fdin.: antihelminitic cu spectru larg: majoritatea nematodelor, unii plathelminţi; are şi acţiune ovicidă.

- *Ascaris lumbricoides, Enterobius vermicularis, Trichuris trichiura, Ancylostoma duodenale;*
- *Echinococcus granulosus, Taenia saginata, Taenia solium;*
- omoară şi ouăle de: *Trichuris, Ancylostoma* şi *Ascaris.*

Mecanism de acţiune: este captat de paraziţii sensibili pe care îi paralizează şi apoi omoară, probabil prin următoarele acţiuni:

- inhibă fumarat reductaza mitocondrială;
- inhibă transportul glucozei şi decuplează fosforilarea oxidativă a nematodelor sensibile;
- se leagă de β-tubulină şi inhibă polimerizarea microtubulilor; are o mare specificitate de legare faţa de β-tubulina parazitară.

Ftox.:

RA:

- la doze terapeutice, uneori: crampe abdominale, diaree (datorată probabil toxicităţii paraziţilor distruşi); fără reacţii advesre sistemice;
- la doze mari (necesare în echinococoză) apar reacţii adverse severe, probabil prin eliberare de antigeni din chistul hidatic;

Fepid.: au fost semnalate efecte teratogene la animale de laborator, fără relevanţa clinică.

CI:

- sarcină;
- insuficienţă hepatică (risc de acumulare).

Fter. şi **Fgraf.:**

- în trichocefaloză, ancilostomiază, ascaridioză: 100 mg de 2 ori/ zi, timp de 3 zile;
- în oxiuriază: 100 mg, doză unică; la nevoie se repetă dupa 2 săptămâni;
- în echimococoză inoperabilă: 400-600 mg/ zi, timp de 3-4 săptămâni (chisturile hidatice din ficat pot regresa complet);
- este avantajos în infestări multiple (spectru larg);

ALBENDAZOL

Derivat benzimidazolic cu spectru larg.

Fcin.:

- administrat oral are o absorbţie variabilă, neinfluenţată de prezenţa alimentelor grase;
- metabolizat repede hepatic în albendazol sulfoxid, metabolit activ, sub forma a doi enantiomeri (+ şi -) cu cinetică diferită;
- sulfoxidul se distribuie larg inclusiv în chistul hidatic unde realizează o concentraţie de aprox. 50% din Cp, ceea ce explică (probabil) eficacitatea superioară a albendazolului în tratamentul chistului hidatic;
- T1/2 plasmatic al sulfoxidului este variabil, între 4-15 ore (probabil prin diferenţa existentă între cei doi enantiomeri).

Fdin.: antihelmintic cu spectru relativ larg: nematode, cestode;

- *Enterobius vermicularis, Ascaris lumbricoides, Trichuris trichiura, Strongyloides stercoralis, Necator americanus, Ancylostoma duodenale;*
- *Taenia saginata şi T. solium;*
- În plus distruge ouăle de *Ascaris, Ancylostoma, Trichuris* şi larvele de *Necator.*

***Mecanism de acţiune*: vezi mebendazol.**

Ftox.: administrat pe termen scurt (zile) este bine suportat;

RA:

- ocazional, cefalee,dureri epigastrice, greaţă, diaree;
- tratamente îndelungate, în plus: erupţii cutanate, prurit, alopecie, leucopenie, creşterea transaminazelor.

Fepid.:

CI:

- ciroză
- sarcină (la animale s-a descris acţiune teratogenă şi embriotoxică)

Fter. şi Fgraf.:

- în oxiuriază, ancylostomiază, necatoriază, ascaridiază şi tricocefaloză: oral, 400 mg doză unică (la masă), la nevoie se repetă după 2 săptămâni; în infestări masive: 400 mg/ zi, timp de 2-3 zile;
- în strongiloidoză: 400 mg de 2 ori/zi, timp de 3-7 zile, pauză o săptămână şi apoi se repetă tratamentul;
- în boala hidatică: 800 mg/zi, timp de 30 zile, 2-3 cure cu pauze de 2 săptămâni;
- în neurocisticercoză: 15mg/kg/zi, timp de 30 zile (rezultate comparabile cu cele obţinute prin praziquantel).

TIABENDAZOL

Un derivat de tiazolil- benzimidazol cu spectru antihelmintic relativ îngust.

Fcin.:

- după administrare orală se absoarbe repede;
- biotransformare aproape totală;
- eliminare renală sub formă de metaboliţi (> 90%).

Fdin.: spectru antinematodic larg (inclusiv unele forme larvare):

- *Ascaris lumbricoides, Enterobius vermicularis, Strongyloides stercoralis, Trichuris trichiura*;
- larvele migrante de *Strongyloides, Ascaris* şi *Trichinella* (acestea din urmă uneori pot fi rezistente).

Are şi proprietăţi: antiinflamatorie, analgezică şi antipiretică precum şi imunomodulatoare (produce imunostimulare în condiţie de imunodepresie)

***Mecanism de acţiune:* vezi mebendazol.**

Ftox.: toxicitate crescută comparativ cu ceilalţi benzimedazoli şi alte antihelmintice.

RA:

- frecvent, greaţă, vomă, diaree, anorexie, somnolenţă şi ameţeli, cristalurie (uneori cu hematurie), leucopenie;
- rar, tulburări de vedere (imagini în galben), erupţii cutanate (foarte rar eritem polimorf chiar sindrom Stevens- Jonhson), tinitus, halucinaţii, şoc, hiperglicemie, creşterea transaminazelor şi leziuni hepatice;
- urina şi transpiraţia au miros neplăcut (atribuit unui metabolit).

Fepid.:
CI:
- alergie specifică ;
- hepatici şi renali (sau multă prudenţă).
- Se administrează cu prudenţă ambulator la cei care necesită atenţie crescută (de exemplu şoferi)

Fter. şi Fgraf: utilizare restrânsă datorită toxicităţii crescute;
- principala indicaţie este strongiloidoza: 25 mg/ kg (fără a depăşii 1,5 g) de 2 ori/ zi (la mese, se mestecă) timp de 2 zile; la nevoie se repetă (afectează şi larvele cutanate).

PIRANTEL EMBONAT (PAMOAT)

Un derivat de pirimidină utilizat iniţial în medicina veterinară, având toxicitatea redusă a fost introdus în medicina umană, fiind eficace faţă de unele nematode.

Fcin.:
- după administrare orală se absoarbe limitat;
- majoritatea dozei administrate se elimină prin scaun;
- urinar se elimină numai 10-15% din doza administrată (în majoritate sub formă nemetabolizată).

Fdin.: activ faţă de nematode: *Ascaris lumbricoides, Ancylostoma duodenale, Enterobius vermicularis, Necator americanus* (nu afectează larvele şi ouăle).

Mecanism de acţiune: produce o paralizie spastică a nematodelor sensibile prin:
- stimulare intensă şi persistentă a receptorilor nicotinici ai plăcii motorii, provocând o depolarizare;
- inhibă şi colinesterazele;
- între pirantel (depolarizant) şi piperazină (hiperpolarizant) există un antagonism reciproc (nu se asociază).

Ftox.: compusul fiind puţin toxic este uşor de suportat ;

RA:
- uneori, tulburări gastrice minore, somnolenţă, ameţeli, cefalee;
- nu se asociază cu piperazina.

Fter. şi Fgraf.
- în ascaridioză şi oxiuriază (inclusiv în infestări mixte cu cei doi paraziţi): oral, 11mg/ kg (cel mult 1g) doză unică ; la nevoie în oxiuriază se repetă după 2 săptămâni;
- în ancylostomiază, în aceeiaşi doză, 2 zile la rând;
- în necatoriază, în aceeiaşi doză, timp de 2-3 zile, la nevoie se repetă după 2 săptămâni.

PIPERAZINA

Se utilizează sub formă de hexahidrat şi sub formă de săruri (adipat, citrat, fosfat, calciu edetat, etc).

Fcin.:
- se absoarbe repede după administrare orală;
- în mică parte se metabolizează;
- se elimină prin urină; viteza epurării are loc cu variaţii individuale mari.

Fdin.: antihelmintic cu spectru îngust:
- *Ascaris lumbricoides;*
- *Enterobius vermicularis.*

Mecanism de acţiune: funcţionează ca un GABA-agonist ;
- prin creşterea conductanţei ionilor de clor la nivelul membranei celulare a paraziţilor produce hiperpolarizare;
- reduce excitabilitatea plăcii motorii (la ACH) cu relaxarea consecutivă a musculaturii striate şi apoi paralizia flască a paraziţlor şi eliminarea lor din intestin.

Ftox.: este mai greu tolerată comparativ cu antihelminticele moderne;

RA:
- greaţă, vomă, diaree, erupţii cutanate;
- rar, neurotoxicitate: somnolenţă, cefalee, ameţeli, incoordonare motorie, parestezii;
- doze foarte mari: convulsii, deprimare respiratorie;
- în stomac formează un derivat de nitrozoamină cu potenţial cancerigen (se pare fără consecinţe clinice)

Fepid.:
CI:
- epilepsie şi antecedente convulsive;
- insuficienţă renală (risc de acumulare)

Fter. şi Fgraf.:
- în ascaridioză: 75 mg/kg (cel mult 3,5g la adulţi şi 2g la copii) într-o singură priză timp de 2 zile; în infestări masive timp de 3-4 zile;
- în oxiuriază: 65 mg/kg (cel mult 2,5 g) într-o singură priză timp de 8 zile; se repetă cura după 2 saptămâni.

Se iau toate măsurile igienice pentru prevenirea reinfestării.

LEVAMISOL

Antihelmitic aminotiazolic; are şi proprietăţi imunostimulatoare.

Fcin.:
- după administrarea orală se absoarbe în totalitate din intestin;
- metabolizare hepatică aproape totală.

Fdin.: antinematodic activ mai ales faţă de *Ascaris lumbricoides;* imunostimulant.

Mecanism de acţiune: inhibă fumarat reductaza (**vezi mebendazolul)**

Ftox.: este bine tolerat chiar de bolnavii cu stare generală alterată.

RA.: agranulocitoză la tipul HLA B27; rareori greaţă, vomă, cefalee, ameţeli, hTA.

Fter. şi Fgraf.:
- în ascaridioză: - adult, 150 mg doză unică;
  - copil, 3mg/kg doză unică;
- în ankilostomiază, doze duble (rezultatele sunt mai slabe comparativ cu cele din ascaridioză); dacă ouăle de parazit persistă în scaun se recomandă o a 2-a doză identică (300 mg adult respectiv 6mg/kg copil)

PIRVINIU EMBONAT

Este un colorant cu structură cuaternară de amoniu eficace în special în oxiuriază.

Fcin.: nu se absoarbe din tubul digestiv, realizează concentraţii mari pe suprafaţa mucoasei intestinale.

Fdin.: acţiune toxică paralizantă mai ales pe *Enterobius vermicularis*, prin interferarea metabolismului glucozei şi a proceselor oxidative ale parazitului.

Ftox.: uşor suportat;

RA.: rar, greaţă, vomă, dureri abdominale; colorează scaunul în roşu.

Fter. şi Fgraf.:
- în oxiuriază , 5mg/kg, doză unică; se repetă după 10-20 zile;
- în strongiloidoză 5 mg/kg timp de 7 zile (eficacitate mai redusă comparativ cu cea din oxiuriază).

BEFENIU HIDROXINAFTOAT

Derivat cuaternar de amoniu cu spectru antihelmintic relativ îngust.

Fcin.:
- administrat oral se absoarbe foarte puţin (nesemnificativ);
- se elimină prin urină numai aprox. 1% din doza administrată.

Fdin.:
- activ pe *Ancylostoma duodenale, Necator americanus, Ascaris lumbricoides*;
- mai puţin activ pe *Trichuris trichiura*

Mecanism de acţiune: după o fază de stimulare paralizează helminţii printr-un mecanism colinergic (agonist depolarizant).

Ftox.:

RA.:
- obişnuit tulburări gastrointestinale: greaţă, vomă, diaree;
- rar, cefalee, crampe abdominale.

Fter. şi Fgraf.: în ancilostomiază şi în infecţii mixte cu ancilostome şi ascarizi: oral, 4,33g doză unică, dimineaţa pe nemâncate (se poate mânca după cel puţin 2 ore de la administrare); la copiii sub 2 ani ½ din doză.

DIETILCARBAMAZIDA

Derivat de piperazină activ în filarioze (boli tropicale)

Fcin.:
- după administrare orală se absoarbe uşor;
- în majoritate este metabolizată formând şi un metabolit activ: dietilcarbamazin-N-oxidul ;
- parţial se elimina prin urină; prin alcalinizarea urinei creşte T1/2 plasmatic şi atât efectul terapeutic cât şi toxicitatea.

Fdin.: este activă atât pe formele larvare cât şi pe cele adulte ale unor filarii:
- *Wuchereria bancrafti, Brugia malayi, Loa loa* din sânge; (larve)
- *Oncocerca valvulus* din piele (larve)
- *Wuchereria bancrafti, Brugia malayi* şi *Loa loa* (filarii adulte)

Mecanism de acţiune:
- asupra microfilarilor susceptibile nu este clarificat pe deplin:
  - este posibil ca substanţa să perturbe metabolismul acidului arahidonic în parazit şi probabil la gazda umană;
  - se presupune că ar sensibiliza microfilarile la acţiunea fagocitară a macrofagelor din sistemul reticuloendotelial;
- asupra filarilor adulte este necunoscut.

Ftox.: determină frecvent reacţii adverse dar obişnuit fără gravitate.

RA.:
- greaţă, anorexie, cefalee, oboseală, mialgii, artralgii;
- unele reacţii adverse apar în oncocercoză, se datoresc endotoxinelor eliberate din microfilarile omorâte; prurit, edem, limfangită, agravarea leziunilor oculare (se recomandă doze mici la începutul tratamentului).

Fter. şi Fgraf.:
- în filariozele limfatice: oral, 6mg/ kg/ zi fracţionat în 3 prize (la mese), obişnuit timp de 10 zile sau până la dispariţia microfilarilor din sânge; la nevoie se repetă tratamentul după 3-4 săptămâni;
- în oncocercoză: oral, se începe cu doze mici, 2mg/kg în prima zi, 4mg/ kg în a doua zi, următoarele zile 6mg/kg , în total obişnuit timp de 10 zile;
- profilactic: oral 100mg la 2 săptămâni.

IVERMECTINA

Este un analog semisintetic al avermectinei B_{1a} (un insecticid utilizat în agricultură) cu structură de lactonă macrociclică izolată din culturile de *Streptomyces avermetidis.*

Fcin.:
- absorbţie rapidă după administrare orală (vârful Cp la aprox. 4 ore);
- legare înaltă de proteinele plasmatice (aprox. 93%);
- metabolizare parţială hepatică (CYP3A4) formând numeroşi metaboliţi în majoritate hidroxilaţi şi demetilaţi;
- se elimină preponderent prin bilă (scaun).

Fdin.: acţiune antihelmitică pe numeroase nematode, având acţiune nematocidă şi microfilaricidă:
- *Onchocerca volvulis, Wuchereria bancrafti, Brugia malayi, Loa loa;*
- *Ascaris lumbricoides, Strongyloides stercoralis;*
- *Trichuris trichiura, Enterobius vermicularis* (sunt numai parţial afectaţi).

Mecanism de acţiune: incomplet cunoscut ;
- acţionează probabil asupra complexului receptor GABA- canal pentru Cl^- ;
- stimulează influxul Cl^- cu hiperpolarizare consecutivă (paralizia musculaturii parazitului);
- stimularea indirectă a influxului Cl^- prin eliberarea excesivă de GABA, care acţionează apoi asupra receptorului canalului anionului de Cl.

Ftox.: obişnuit reacţile adverse sunt minore şi trecătoare, dar destul de numeroase;

RA.:
- reacţii de hipersensibilizare (10-15%) determinate prin moartea microfilarilor (reacţia Mazzotti): prurit, conjunctivită, lăcrimare, febră, tahicardie, cefalee, altralgii, tulburări la nivelul ochiului, etc; manifestările sunt obişnuit minore şi la nevoie cedează la glucocorticoizi;
- alte reacţii, somnolenţă, eozinofilie, creşterea transaminazelor.

Fepid.:

CI.:
- sarcină
- meningite.

Fter . şi Fgraf.:
- în oncocercoză: oral, 0,15 mg / kg, doză unică, se repetă la 6-12 luni (în zonele endemice);
- în filariozele limfatice: oral, 0,2-0,4 mg/ kg + 200mg albendazol, doze unice anuale timp de 4-6 ani;
- în strongiloidoză, tricocefaloză, oxiuriază: oral, 0,1-0,2 mg/ kg doză unică;
- ca alternativă (curativ şi profilactic) în pediculoză şi scabie la bolnavii infectaţi cu *HIV*: 0,15-0,2 mg / kg doză unică.

Interacţiuni :
- nu se asociază cu barbiturice, benzodiazepine, acid valproic şi alte deprimante SNC, deoarece potenţează acţiunea GABA;
- posibile interacţiuni cu consecinţe nedorite apar în cazul asocierii cu alte medicamente care sunt intens metabolizate prin sistemul CYP3A4.

2.2.2. Antihelmintice active față de cestode

TABELUL XIX.3

Pricipalele cestode: boli provocate, caracteristici şi tratament

PARAZITUL BOALA	*GAZDA INTERMEDIARA*	*MOD DE INFESTARE*	*LOCALIZARE (traiectorie)*	*TRATAMENT*
	A. PARAZITOZE DETERMINATE DE FORMELE ADULTE			
Taenia solium **Teniază porcină**	Porcine	Digestiv	intestinul subțire	Niclosamidă Praziquantel
Taenia saginata **Teniază bovină**	Bovine	Digestiv	intestinul subțire	Niclosamidă Praziquantel Albendazol
Diphylobotrium (Botriocephalus) latum **Botriocefaloză**	Crustacee Peşti	Digestiv	intestinul subțire	Niclosamidă Praziquantel
Hymenolepis nana **Himenolepidoză**	Obişnuit infestare directă (ocazional, purici)	Digestiv	intestinul subțire	Niclosamidă Albendazol Praziquantel
	B. PARAZITOZE DETERMINATE DE FORMELE LARVARE			
Cisticercus cellulosae (larva *T. solium*) *Cisticercus bovis* (larva *T. saginata)* **Cisticercoză**	porcine bovine	Digestiv (autoinfestare exogenă şi endogenă)	ochi, creier, piele, muşchi, etc.	Mebendazol Praziquantel Albendazol
Chistul hidatic (larva de *T. echinococcus*) **Boala hidatică**	câine, pisică, vulpe, şacal	Digestiv	ficat, plămâni, alte organe	Mebendazol Albendazol Praziquantel
Larva de *Echinococcus multilocularis* **Hidatidoză alveolară**	rozătoare de pădure vulpe (gazdă definitivă)	Digestiv	creier, plămâni, inimă, rinichi	Nu există medicamente specifice. Recomandabil: Mebendazol Albendazol

NICLOSAMIDA

Derivat de salicilamidă halogenată, foarte activ ca anticestodic.

Fcin.:
- fiind practic insolubilă, nu se absoarbe din tubul digestiv;
- se elimină în totalitate prin scaun;

Fdin.: antihelmintic foarte activ (vermicid) față de cestodele adulte:
- *Taenia saginata*
- *Taenia solium*
- *Diphylobotrium latum* (botriocefal);
- *Hymenolepis nana*

Mecanism de acțiune: inhibă fosforilarea anaerobă mitocondrială a ADP-ului şi stimulează ATP-aza paraziților sensibili.

Datorită faptul că nu se absoarbe, nu poate afecta larvele extraintestinale ale unor cestode (cisticercoză, echinococoză).

Ftox.: este foarte bine suportat;

RA:
- la aprox. 4% din cei tratați pot apărea tulburări digestive minore: epigastralgii, greața, vomă, dureri abdominale;

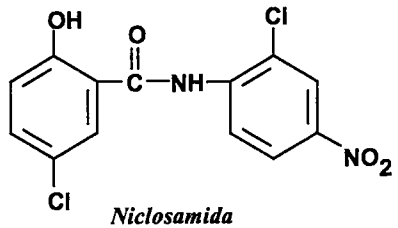
- rar, cefalee, erupții cutanate pruriginoase, prurit anal, vertij, probabil datorate endotoxinelor eliberate de către paraziții omorâți.

Fepid.:
- nu există contraindicații absolute;
- cu toate că nu există dovezi clinice (nici experimentale) privind eventuale acțiuni teratogene, unii specialişti recomandă evitarea substanței la gravide (ar exista posibilitatea absorbției digestive, în anumite circumstanțe);
- consumul de băuturi alcoolice este contraindicat 1-2 zile după administrare.

Fter. şi Fgraf.:
- în teniază şi botriocefaloză (cestode mari), oral:
  - adulți şi copii > 6 ani, 2 g;
  - copii 2-6 ani, 1 g;
  - copii < 2 ani, 0,5 g.

Administrarea comprimatelor dezagregate în apă puțină, se face dimineața după micul dejun, într-o singură priză; în caz de constipație, se administrează un purgativ salin la 1-2 ore după antihelmintic;
- în himenolepidoză (cestodă mică), aceeaşi posologie în prima zi, apoi, timp de 6 zile, cu doze pe ½.

Derivați de acid salicilic



Niclosamida

Fig. XIX.5. Structura chimică a unui antihelmintic activ față de cestode: niclosamida

MEPACRINA

Colorant acridinic de sinteză, cu utilizare limitată în giardioză (**vezi XIX.1.2.1.**) şi teniază. Este mai puțin eficace decât niclosamida, proporția vindecărilor fiind mai mică.

Fter. şi Fgraf.: în teniază se administrează prin sondă duodenală (se evită acțiunea iritantă gastrică): 800 mg la adulți şi 15 mg/ kg la copii; în prealabil se goleşte intestinul, iar după administrarea mepacrinei (la 10-15 min) se administrează tot prin sondă un purgativ salin.

Unele dintre antihelminticele descrise la antinematode şi antitrematode (**XIX.2.2.1.** şi **XIX.2.2.3.**) sunt active şi față de cestode: mebendazolul, albendazolul, praziquantelul.

2.2.3. Antihelmintice active față de trematode

PRAZIQUANTEL

Derivat de piperazinizochinolină cu spectru antihelmintic larg (numeroase nematode şi cestode).

Fcin.:
- administrat oral se absoarbe repede, Cp maximă apare după 1-2 ore;
- se leaga in proporție de aprox. 80 % de proteinele plasmatice;
- este metabolizat intensiv (hidroliză şi conjugare);
- T1/2 între 0,8-3 ore (dependent de doză); iar al metaboliților de 4-6 ore, poate fi prelungit în afecțiuni hepatice grave (inclusiv în schistosomiazele hepatosplenice);
- în majoritate se elimină renal, o mică parte biliar (fecale)

Fdin.:
- activ față de trematodele din familia *Schistosomatidae (Schistosoma haematobium, S. mansoni, S. japonicum, S. intercalatum)*, față de *Clonorchis sinensis* şi *Paragonimus westermani;*
- activ față de unele cestode: *Taenia solium, T. saginata, Diphylobotrium latum* şi *Hymenolepis nana.*

Mecanism de acţiune:
- la concentraţii mici, stimulează apoi paralizează spastic musculatura helminţilor sensibili; ca urmare schistosomele se refugiază din venele mezenterice în ficat, iar cestodele sunt eliminate din intestin;
- la concentraţii mari, lezează tegumentul helminţilor; consecutiv are loc un influx de ioni de Ca^{2+} prin tegumentul lezat;
- de asemenea, ar determina numeroase modificări biochimice la nivelul paraziţilor;

TABELUL XIX.4

Pricipalele trematode: boli provocate, caracteristici şi tratament

PARAZITUL BOALA	*GAZDA INTERMEDIARA*	*MOD DE INFESTARE*	*LOCALIZARE (traiectorie)*	*TRATAMENT*
		A. DISTOMATOZE HEPATICE*		
Fasciola hepatica **Fascioloză**	gestapode (melci)	digestiv	ficat	Dehidroemetină Bitionol Ticlabendazol
Clonorchis sinensis **Clonorcoză**	gestapode peşti	digestiv	căi biliare	Dehidroemetină Bitionol Praziquantel
		B. DISTOMATOZE PULMONARE		
Paragonimus westermani **Paragonimiază**	gestapode crabi sau raci	digestiv	căi respiratorii	Bitionol Clorochină Emetină Praziquantel
		C. TREMATODE DIGENETICE		
Schistosoma haematobium **Schistosomiază vezicală**	moluşte	cutanat (rar digestiv)	vezica urinară	Niridazol Metrifonat Praziquantel
Schistosoma mansoni **Schistosomiază intestinală**	moluşte	cutanat (rar digestiv)	intestin (rar ficat)	Niridazol Oxamnichină Praziquantel
Schistosoma japonicum **Schistosomiază asiatică**	moluşte	cutanat (digestiv)	venele mezenterice (inferioare şi superioare)	Niridazol Oxamnichină Praziquantel
Schistosoma intercalatum **Schistosomiază rectală**	moluşte	cutanat	rect	Niridazol Oxamnichină Praziquantel

* ansamblul simptomelor în infestări cu trematode

Ftox.:
RA:
- directe (dependente de doză): dureri abdominale, greaţă, cefalee, somnolenţă, erupţii cutanate;
- indirecte (puse pe seama endotoxinelor eliminate de parazitul lezat): febră, prurit, artralgii, mialgii, creşterea eosinofiliei, etc.

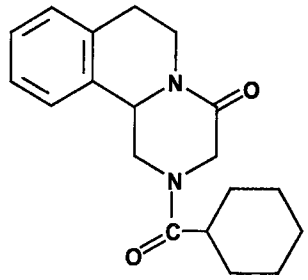
Fepid.:
CI:
- în cisticercoza oculară (afectare ireversibilă a ochiului);
- şoferi, operatori de instalaţii, etc. (persoane care necesită o atenţie mentală şi coordonare motorie deosebită);

Fter. şi Fgraf.:
- În ***schistosomiaze***: oral
  - la cei cu *S. haematobium* şi *S. intercalatum*, 60 mg/ kg, fracţionat în 2 prize, 1 zi;
  - la cei cu *S. japonicum, S. sinensis* şi *P. westermani*, 25 mg/ kg de 3 ori/ zi, timp de 2 zile;

- În ***teniaze***: oral
  - la cei cu *T. saginata* şi *T. solium*, 10 mg/ kg, doză unică (la cei cu *T. solium* se administrează un purgativ la 2 ore după antihelmintic);
  - la cei cu *D. latum* şi *H. nana*, 25 mg/ kg, doză unică;
- În ***neurocisticercoză***: oral, 50 mg/ kg/ zi, fracţionat în 3 prize, timp de 14 zile.

Interacţiuni:
- inductorii enzimatici ai citocromului P450 hepatic (fenobarbitalul, carbamazepina, ş.a.) cât şi inhibitorii enzimatici (cimetidina, rifampicina, ş.a.) modifică corespunzător eficacitatea terapeutică (se ajustează dozele);
- dexametazona scade Bd praziquantelului (printr-un mecanism neelucidat).
- praziquantelul poate creşte Bd albendazolului.

Derivaţi de pirazinoizochinolină



Praziquantel

Fig. XIX.6. Structura chimică a unui antihelmintic activ faţă de trematode: praziquantel

NIRIDAZOL

Derivat de nitrotiazol, antihelmintic cu toxicitate crescută, activ mai ales faţă de schistosomide.

Fcin.:
- administrat oral, se absoarbe lent, dar în totalitate;
- se metabolizează începând cu primul pasaj hepatic;
- proprietăţile farmacodinamice sunt atribuite metaboliţilor;
- se elimină prin urină şi bilă (scaun).

Fdin.:
- activ faţă de trematodele din fam. *Schistosomatidae* (schistosomide);
- activ şi faţa de: *Dracunculus medinensis* (filarie), amebe (din intestin şi ficat).

Are şi proprietăţi antiinflamatoare şi de deprimare a reacţiilor imunologice (în special a celor mediate celular);

Ftox.: produce numeroase reacţii adverse, frecvent de gravitate mare, mai ales la adulţi, hepatici şi în cazul tratamentului schistosomiazei cu *S. mansoni.*

RA:
- tulburări: digestive, psihice, neurologice;
- modificări EKG (aplatizarea sau inversarea undei T);
- hemoliză (în caz de deficit de G6-PD);
- inhibă spermatogeneza, poate produce oligospermie (uneori cu semnificaţie clinică);
- are proprietăţi mutagene şi cancerigene la animalele de laborator.

Fepid.: tratamentul se face numai în condiţii de spitalizare.

CI:
- cardiaci, hipertensivi, psihotici, epileptici, sarcină, asocierea cu izoniazidă;
- prudenţă la bătrâni, taraţi, hepatici, cei cu deficit de G6-PD.

BITIONOL

Derivat de diclorfenol, antihelmintic cu spectru îngust.

Ftox.:
- frecvent: dureri abdominale, diaree, erupţii cutanate, urticarie (mai ales în primele zile);
- rar: cefalee, salivaţie, fotosensibilizare.

Fdin., Fter. şi F.graf.:
- activ faţă de: *Paragonimus westermani, Clonorchis sinensis, Fasciola hepatica;*
- oral, 30-40 mg/ kg/ zi, o dată la 2 zile, timp de 20 zile.

TICLABENDAZOL

Derivat de benzimidazol, activ faţă de *Fasciola hepatica*: oral (după mese), 5 mg/ kg, fracţionat în două prize la interval de 6-8 ore.

STILBOCAPTAT DE SODIU

Din punct de vedere chimic este sarea de sodiu a dimercaptosuccinatului de stibiu (Sb^{III}), activ în schistosomiaze.

Fcin.:
- se absoarbe lent, este intens iritant al mucoasei gastrice, ceea ce impune administrarea i.m.;
- după absorbţie se menţine mult timp în circulaţie, prin legare de eritrocite (Cp însă scade repede);
- administrat repetat, se acumulează în organism;
- eliminare urinară lentă.

Fdin.: activ faţă de *Schistosoma mansoni, S. haematobium, S. japonicum* (mai puţin eficace; se recomandă tartratul de stibiu şi potasiu).

Ftox.: toxicitate mare, unele reacţii adverse pot fi severe.

RA:
- după injectare i.m.: accese intense de tuse, vomă, crampe abdominale, erupţii cutanate, febră, artralgii;
- rar: leziuni cardiace, hepatice, renale.

Fepid.:

CI:
- cardiaci, hepatici, renali;
- stări infecţioase: bacteriene, virotice;
- în prezenţa unor infestări masive cu helminţi intestinali.

Fter. şi Fgraf.: în schistosomiază, i.m., 8 mg/ kg, soluţie 10% (preparată extempore), o dată/ saptămână, timp de 5 săptămâni.

OXAMNICHINA

Compus chinolinic, activ faţă de *Schistosoma mansoni.*

METRIFONAT

Compus organofosforic, activ curativ şi profilactic în nifecţii urinare cu *Schistosoma haematobium.*

DEHIDROEMETINA ŞI EMETINA

Active în fascioloza hepatică (**vezi XIX.1.2.**)

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Berger B. J., Fairlamb A. H., Interactions between immunity and chemotherapy in the treatment of the trypanosomiases and leishmaniases, Parasitology, 1992, 105, 71-78.
2. Bruce-Chwat L. J. şi col., Chemotherapy of malaria, ed. a-II-a, WHO, 1986.
3. Conland J. P., Mechali D., Le métronidazole et ses dérivés, Rev. Prat. (Paris), 1979.
4. Cully D. F., Wilkinson H., Vassilatis D. K., Etter A., Arena J. P., Molecular biology and electrophysiology of glutamate-gated chloride channels of invertebrates, Parasitology, 1996, 113 (suppl), S 191 – S 200.
5. Dimache Gh., Panaitescu D., Microbiologie şi parazitologie medicală, p.306-312, Ed. Uranus, Bucureşti, 1994.
6. Dobrescu D., Farmacoterapie practică, vol. I, p.127-136, Ed. Medicală, Bucureşti, 1989.
7. Docampo R., Sensitivity of parasites to free radical damage by antiparasitic drugs, Chem. Biol. Interact., 1990, 73, 1-27.
8. Forth W., Heinshler D., Rummel W., Pharmakologie und Toxikologie, p.691-701, Wissenschaftsverlag, Mannheim/Wien/Zurich, 1987.
9. Franchi C., Divico B., Teggi A., Long term evaluation of patients with hydatidosis treated with benzimidazole carbamates, Clin. Infect. Dis., 1999, 20, 304-309.
10. Gherman I., Compendiu de parazitolgie clinică, p.5-115, Ed. ALL, Bucureşti, 1993.
11. Gherman I., Dicţionar de parazitolgie, Ed. Ştiinţifică, Bucureşti, 1990.
12. Goldsmith R. S., Antiprotozoal drugs, în Katzung B. G.(ed.), Basic and Clinical Pharmacology, ed. a VI-a, p.780-803, Lange, Prentice Hall Int., London, 1995.
13. Goldsmith R. S., Clinical Pharmacology of the antihelmintic drugs, în Katzung B. G.(ed.), Basic and Clinical Pharmacology, ed. a VI-a, p.805-820, Lange, Prentice Hall Int., London, 1995.
14. Herwaldt B. L., Leishmaniases, Lancet, 1996 b, 354, 1191-1199.
15. Kirchoff L. V., American Trypanosomiasis (Chagas' disease), Gastroenterol. Clin. North Am., 1996, 25, 517-533.
16. Klayman D. L., Qinghausu (artemisinin): an antimalarial drug from China, Science, 1985, 228, 1049-1055.
17. Newton P., White N. J., Malaria: new developments in treatment and prevention, Annu. Rev. Med., 1999, 30, 179-192.
18. Stroescu V., Bazele farmacologice ale practicii medicale, ed. a VII-a, p.1373-1400, Ed. Medicală, Bucureşti, 2001.
19. Sullivan D. J. Jr., Matile H., Ridley R. G., Goldberg D. E., A common mechanism for blockade of heme polimerization by antimalarial quinolines, J. Biol. Chem., 1998, 273, 31103-31107.
20. Tracy J. W., Webster L. T. Jr., Drugs used in the chemotherapy of protozoal infections, în Goodman and Gilman's The Parmacological Basis of Therapeutics, ed. a X-a, p.1069-1120, McGraw Hil Int., New York, 2001.
21. Tracy J. W., Webster L. T. Jr., Drugs used in the chemotherapy of helmithiasis, în Goodman and Gilman's The Parmacological Basis of Therapeutics, ed. a X-a, p.1121-1140, McGraw Hil Int., New York, 2001.

XX. ANTISEPTICE, DEZINFECTANTE ŞI PARAZITICIDE

Secţiunea

1. BAZE FARMACOLOGICE

1.1. BAZE FARMACODINAMICE

1.1.1. Antiseptice şi dezinfectante

Antisepticele sunt substante care administrate local, pe piele, mucoase, cavităţi naturale sau pe plăgi, au acţiune bacteriostatică sau bactericidă. **Antisepsia** se realizează numai prin mijloace chimice care reduc (uneori drastic) numărul de germeni, dar nu sterilizează locul administrării.

Dezinfectantele sunt substanţe cu agresivitate crescută; ele distrug microorganismele (bactericide) şi pot fi utilizate numai în mediul extern organismului uman: obiecte şi instrumentar medical, pansamente, rufărie, mobilier, încăperi, produse biologice, etc. **Dezinfecţia** se realizează prin mijloace chimice, fizice sau mecanice; ea distruge în totalitate microorganismele patogene – produce sterilizarea mediului.

În practică se utilizează şi alţi termeni: **batericide, fungicide, virucide, amebicide** sau în sens larg, **germicide.**

Uneori nu este posibilă delimitarea neta între acţiunea antiseptică şi cea dezinfectantă, una şi aceeaşi substanţă poate acţiona antiseptic sau dezinfectant în funcţie de concentraţia substanţei, natura agentului patogen, timpul de contact, modul de administrare, etc.

Substanţele antiseptice şi dezinfectante trebuie să îndeplinească anumite condiţii.

Un bun antiseptic trebuie:

- să aibă cel puţin efect bacteriostatic, preferabil bactericid;
- să afecteze un număr cât mai mare de germeni patogeni (spectru larg);
- să aibă indice terapeutic mare;
- să fie bine tolerat de piele, mucoase, plăgi;
- să nu fie alergenic;
- să nu fie toxic pentru om, în urma eventualei absorbţii;
- să aibă un efect rapid şi de lungă durată;
- să nu fie incompatibil cu alte substanţe coadminstrate.

Un bun dezinfectant trebuie:

- să aibă acţiune bactericdă şi sporicidă, cu spectru larg;
- să nu fie coroziv, să nu păteze şi să nu aibă un miros respingător;
- să nu fie inactivat de resturi organice (spută, puroi, sânge, fecale, resturi alimentare, etc.)
- să aibă un preţ de cost convenabil (se utilizează în cantităţi mari).

În ceea ce priveşte *sensibilitatea* agentului patogen la antiseptice şi dezinfectante, ea descreşte în ordinea următoare: coci gram pozitiv, coci gram negativ, bacili gram pozitiv, bacili gram negativ, micobacterii, fungi, virusuri.

Intensitatea efectului antiseptic şi dezinfectant este influenţată de numeroşi factori: concentraţia la locul de acţiune, sensibilitatea microorganismului, temperatura (creşte cu mărirea tem-

peraturii), prezenţa unui substrat organic, densitatea populaţiei bacteriene, factori de mediu (pH, umiditate, duritatea apei utilizate la prepararea soluţiilor de dezinfectante), etc.

Mecanisme de acţiune

Un antiseptic sau un dezinfectant poate acţiona printr-unul sau mai multe din următoarele mecanisme:

- inhibiţie enzimatică prin denaturarea proteinelor (alcooli, fenoli, aldehide) sau inactivarea grupărilor tiolice (metale grele);
- interreacţie cu acizii nucleici (coloranţi acridinici, aldehide, etilenoxid, agenţi oxidanţi, azotat de argint);
- acţiune la nivelul peretelui celular şi a membranei externe (glutaraldehida) sau a mebranei celulare (bisfenoli, acizi organici, coloranţi acridinici, detergenţi, fenoli, clorhexidină).

Aprecierea intensităţii acţiunii antiseptice se face:

- fie prin determinarea CMI (concentraţia minimă inhibitoare), **vezi Antibiotice**;
- fie prin determinarea indicelui fenolic (raportul dintre acţiunea antibacteriană a substanţei respective şi cea a fenolului).

Determinările se fac pe culturi standard de *Eberthella typhosa* sau de *Staphylococcus aureus*.

Clasificare

Există mai multe criterii de clasificare:

- după natura chimică (compuşi anorganici şi compuşi organici);
- după mecanismul de acţiune;
- după structura chimică.

Cea mai uzuală clasificare cuprinde următoarele grupe: ***substanţe oxidante, halogeni*** **(clor, iod)** ***şi substanţe care eliberează halogeni, alcooli, fenoli, aldehide, acizi anorganici şi organici, uleiuri volatile, detergenţi, compuşi ai metalelor grele, coloranţi, alte structuri.***

1.1.2. Paraziticide

Paraziticidele sunt de fapt ectoparaziticide – substanţe utilizate pentru exterminarea ectoparaziţilor (paraziţi care trăiesc pe suprafaţa corpului uman sau chiar în cavităţile deschise).

Ectoparaziticidele sunt insecticide, unele utilizate extensiv în agricultură şi în gospodărie.

Unele insecticide pot fi considerate, în sens larg, ca dezinfectante, deoarece, odată cu exterminarea unor insecte vectoare (tânţarul anofel, păduchii, puricii, musca tse-tse ş.a) se face profilaxia unor boli (malaria, febra tifoidă, tifosul exantematic, boala somnului ş.a) cauzate în special de protozoare.

Farmacotoxicologia ectoparaziticidelor este de mare importanţă deoarece, utilizate impropriu, sunt toxice pentru om.

Ca ectoparaziticide se utilizează:

- hidrocarburi halogenate;
- esteri ai acidului fosforic şi tiofosforic;
- piretrine;
- alte structuri.

1.2. FARMACOTERAPIE

1.2.1. Antiseptice

Antisepticele se administrează local şi se utilizează pentru tratamentul şi profilaxia infecţiilor pielii, profilaxia unor infecţii chirurgicale, tratamentul unor plăgi superficiale, în dermatologie, oftalmologie, stomatologie, etc.

Unele antiseptice se administrează şi oral, de exemplu metiltionina (albastru de metilen) şi metenamina (hexametilentetramina) pentru acţiune antiseptică urinară.

1.2.2. Dezinfectante

Dezinfectantele, după cum s-a arătat mai sus, sunt folosite numai pentru sterilizarea diferitelor obiecte, încăperi, produse biologice, etc.

1.2.3. Paraziticide

Ectoparaziticidele se utilizează în special pentru tratamentul scabiei şi al pediculozei.

Scabia (râie) este o dermatoză contagioasă cauzată de femela ectoparazitului *Sarcopes scabiei*, varietatea *hominis*.

Pediculoza este o afecţiune cauzată de infestarea cu păduchi din genul *Pediculus (capitis, corpis)* şi *Phthirus (pubis)*, care sunt agenţii vectori ai unor boli infecţioase: tifos exantematic (richettioză), febră tifoidă (salmoneloză), febră recurentă (borelioză).

2. ANTISEPTICE ŞI DEZINFECTANTE

2.1. SUBSTANŢE OXIDANTE

Se utilizează unii peroxizi, peracizi, perboraţi, permanganatul de potasiu şi ozonul; toate aceste substanţe cedează oxigen atomic (radical liber al oxigenului, oxigen în stare născândă) cu proprietăţi antiseptice de tip bactericid.

PEROXID DE HIDROGEN (H_2O_2)

În farmacii se găseşte sub formă de:

- perhidrol = soluţie apoasă 30% de peroxid de hidrogen;
- apă oxigenată = soluţie apoasă 3% de peroxid de hidrogen (10% perhidrol).

Apa oxigenată degajă spontan, lent, oxigen atomic, iar în prezenţa catalazei din ţesuturi şi din sânge procesul este energic.

Fdin.:

- acţiune antiseptică slabă (indice fenolic = 0,012-0,014) şi de scurtă durată (atât timp cât se degajă oxigen);
- acţiune mecanică, prin efervescenţă, de curăţare a plăgilor;
- acţiune slabă hemostatică;
- acţiune decolorantă, utilizată în dermatologie pentru decolorarea petelor pigmentare (perhidrol 20%);
- acţiune dezodorizantă.

Ftox.:

RA: utilizarea indelungată pentru antisepsia cavităţii bucale poate produce hipertrofia papilelor linguale.

Fter.:

- antisepsia plăgilor, a cavităţii bucale, a conductului auditiv, etc.;
- dermatologie, stomatologie (irigarea canalelor, spălături în gingivita ulcerativă).

PEROXID DE UREE (PEROGEN)

Se condiţionează sub formă de comprimate care, în contact cu apa, formează peroxid de hidrogen.

Pentru obţinerea apei oxigenate se dizolvă 10 comprimate în 100 ml apă; soluţia obţinută se utilizează imediat după preparare.

PEROXID DE BENZOIL

Fdin.:
- acţiune oxidantă intensă;
- bactericid faţă de bacterii anaerobe şi microaerofile, inclusiv faţă de *Propionibacterium acnes*.;
- acţiune comedolitică relativ slabă.

Ftox.:
RA:
- fenomene iritative locale;
- uscăciunea pielii;
- dermatită de contact.

Se recomandă a se feri ochii şi mucoasele.
Fter.: tratamentul local al acneei.
Fgraf.: creme, geluri, loţiuni 1,25-10%; 1-2 aplicaţii/ zi.

PEROXIZII METALICI (sodiu, calciu, magneziu, zinc), PERBORAŢII (sodiu, calciu) se utilizează în stomatologie

PERMANGANAT DE POTASIU

În concentraţie de 0,1-0,5 ‰ este util pentru spălarea rănilor supurante; în mediu acid creşte intensitatea acţiunii antiseptice (se poate asocia cu acidul boric).

Oxidul de mangan ^{IV}, care se formează în urma eliberării oxigenului atomic (redox), are acţiune astringentă, utilă în cazul ţesuturilor inflamate.

OZON

Agent oxidant puternic (bactericid, sporicid, virucid), se utilizează rar ca dezinfectant (cost ridicat).

Pe ţesuturi are acţiune puternic iritantă şi toxicitate crescută.

2.2. HALOGENI (clor, iod) ŞI SUBSTANŢE CARE ELIBEREAZĂ HALOGENI

2.2.1. Clor

Clorul este un puternic antiseptic şi dezinfectant (indice fenolic = 150-300).

Fdin.:
- acţionează prin clorurarea grupărilor $-NH_2$ proteice şi prin oxidarea grupărilor –SH enzimatice şi proteice bacteriene;
- bactericid, virucid, afectează şi protozoarele.

Ftox.:
RA:
- fenomene iritative pe mucoase la concentraţii de peste 1/10000;
- la concentraţii mari apar afecte sistemice: acidoză, edem pulmonar acut, colaps, chiar moarte.

Substanţe anorganice şi organice care eliberează clor activ

➢ **Hipocloriţii (de sodiu şi de calciu)** au proprietăţi bactericide.
- se utilizează ca dezinfectante pentru apa de băut, a materiilor organice, a diferitelor obiecte, etc.;
- soluţia Dakin (modificată) conţine 0,5% hipoclorit de sodiu (0,1 g clor %); se utilizează ca antiseptic pentru rănile infectate.

➢ **Cloramine**

Cloramina B (benzensulfoncloramida sodică), **cloramina T** (tosilsulfoncloramida sodică), **dicloramina T** şi **halazona** cedează lent acid hipocloros şi apoi clor activ.

Se utilizează sub formă de soluţii apoase:
- 0,2-1% ca antiseptice;
- 1-5% ca dezinfectante.

2.2.2. Iod

Iodul, ca şi clorul, are acţiune antiseptică intensă (indice fenolic = 150-300), rapidă.

Fdin.:
- mecanism de acţiune asemănător clorului;
- acţionează bactericid, sporicid, fungicid şi mai puţin virucid.

Ftox.:
RA:
- iritant pentru mucoase; vaporii irită căile respiratorii;
- risc de sensibilizare alergică; la cei sensibilizaţi induce fenomene de iodism:
  - coriză, conjunctivită, faringită, edem glotic;
  - erupţii cutanate, acnee.
- administrat pe mucoase şi răni întinse, ca efect toxic sistemic, poate afecta rinichii;
- la copii mici şi mai ales la nou-născuţi, poate determina tulburări tiroidiene (epiderm mai permeabil);

Fepid.: iodul şi antisepticele care cedează iod sunt contraindicate la bolnavii cu hipertiroidism.

Fter.:
- antiseptic şi fungicid în dermatologie;
- antisepsie cutanată, inclusiv preoperator;
- antiseptic pe răni (inclusiv profilactic);
- în stomatologie.

Fgraf.:
- soluţie apoasă de iod iodurat (Lugol);
- soluţie hidroalcoolică 2% şi 6,5% (tinctură de iod);
- soluţie glicerinată 2% (pentru mucoase);
- soluţie în propilenglicol 2% (preoperator);

Substanţe care eliberează iod

Iodoforii sunt combinaţii complexe ale iodului cu diferiţi agenţi tensioactivi (de obicei neionici), care, în contact cu ţesuturile, eliberează lent iodul elementar cu efect germicid cu spectru larg, penetrant în tegumente, dar cu o toxicitate tisulară scăzută.

- **Polividon – iodat (iodopolividonum)** este un complex al iodului cu polivinil-pirolidona.

Complexul conţine 10% iod, ceea ce corespunde la 1% iod pentru o concentraţie de 10% iodofor.

Se condiţionează sub diferite forme farmaceutice: soluţii pentru piele, soluţii pentru mucoase (bucală, conjunctivală, vaginală, etc.), unguente, săpunuri, supozitoare şi geluri vaginale, etc.

Concentraţiile obişnuite de polividon-iodat sunt cuprinse între 7,5-10% (mai puţin pentru mucoase).

Se utilizează în:
- dermatologie;
- chirurgie (pregătire preoperatorie a bolnavului şi a personalului medical şi tratament post-operator);
- ginecologie;
- stomatologie, etc.

- **Complexul iodului cu nonil-fenol-polietoxilat (Septozol)** se utilizează ca antiseptic pentru piele, mucoase şi ca dezinfectant.

2.3. ALCOOLI

Alcoolii au acţiune germicidă asupra bacteriilor şi micobacteriilor, fungilor şi a unor viruşi.

Acţiunea creşte de la metanol la propanol, iar alcooli primari sunt mai activi decât cei secundari şi terţiari.

ETANOL

Etanolul (alcoolul etilic) este cel mai utilizat antiseptic din clasa alcoolilor. Se caracterizează prin:
- are acţiune antiseptică maximă la concentraţia de 70%;
- la concentraţii mai mari precipită proteinele superficiale ale microorganismelor, împiedicând penetrabilitatea, respectiv acţiunea bactericidă;
- nu distruge sporii bacterieni;
- pe mucoase are acţiune iritantă (în funcţie de concentraţie);
- se utilizează ca antiseptic al tegumentelor şi ca vehicul pentru alte antiseptice.

Alţi alcooli şi polioli cu utilizare limitată

- **n-Propanolul** (50-60%), **izopopanolul** (60-70%) se utilizeară ca antiseptice pentru piele.
- **Etilenglicolul** şi **1,2 –propilenglicolul** pot fi utili sub formă de aerosoli, în prezenţa unei umidităţi corespunzătoare pentru dezinfecţia aerului din încăperile unităţilor sanitare.
- **Glicerolul** are slabă acţiune antiseptică, se utilizează mai ales ca vehicul pentru alte antiseptice sau antimicotice (borax, nistatin, ş.a.) folosite pentru mucoasa bucală.

2.4. FENOL ŞI DERIVAŢI

Fenolii, în funcţie de concentraţie şi timpul de contact cu substratul, au acţiune bacteriostatică sau bactericidă, sporostatică, virucidă, fungistatică.

Mecanismul acţiunii antiseptice/dezinfectante constă în denaturarea proteinelor.

2.4.1. Fenol (acid fenic)

Se caracterizează prin:
- la concentraţii mici (0,2-1%) are acţiune bactericidă, fără a afecta ţesutul;
- la concentraţii mari (peste 3%), este necrozant (gangrenă fenolică), obişnuit fără durere datorită acţiunii sale anestezice locale; leziunile, fiind profunde, se vindecă greu;
- prin absorbţie (are o bună penetrabilitate) poate determina efecte sistemice toxice:
  - afectare renală (albuminurie, hematurie);
  - simptome nervos-centrale (stări de inconştienţă, paralizie respiratorie);
- se utilizează în stomatologie, în amestec cu alte antiseptice şi anestezice locale (camfor, mentol, eugenol, cocaină);
- se utilizează rar ca dezinfectant (5%) pentru dejecţii, diferite obiecte, încăperi, etc.

2.4.2. Derivaţi de fenol

Creşterea eficacităţii şi reducerea efectelor adverse ale fenolului se poate realiza prin introducerea pe nucleul aromatic:
- fie a unor substituenţi alifatici sau aromatici (cresoli, timol, eugenol, o-fenilfenol ş.a.);
- fie a unor halogeni (3,4,5,6-tetrabrom,o-cresol; p-clorfenol; p-clor,m-cresol; hexaclorfenol ş.a)

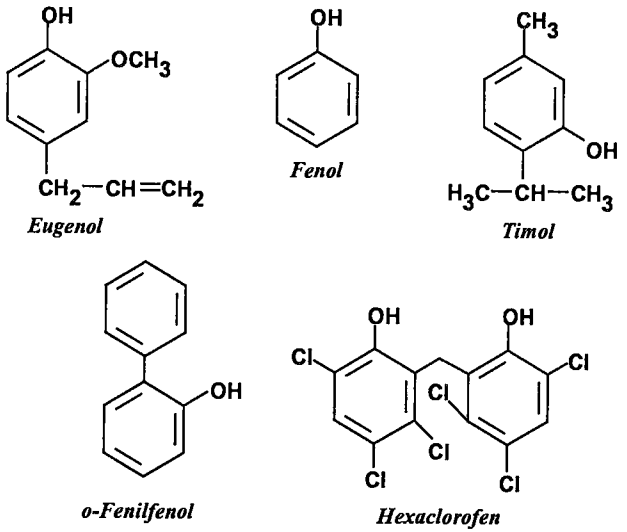


Fig. XX.1. Structurile chimice ale unor antiseptice-dezinfectante, derivaţi de fenol

CRESOL

Este în realitate un amestec al celor trei cresoli (o, m, p), fiind mult mai activ ca dezinfectant comparativ cu fenolul.

Prin dizolvare în hidroxizi alcalini sau săpunuri se obţin produse (lisol, creolină, etc) cu acţiuni dezinfectante de 25 de ori mai intense decât a fenolului. Ele se utilizează sub formă de emulsie apoasă (5-10%) ca dezinfectante pentru dejecţii şi în medicina veterinară.

Tricresolformalina (amestec cresol-formaldehidă 3:1) se utilizează în stomatologie.

TIMOL

Timolul (m-metil,o-izopropilfenol) se găseşte în cimbru (*Thymus vulgaris*), este mult mai activ decât fenolul ca antiseptic şi mai puţin toxic; are şi slabă acţiune antifungică.

Soluţia 5% se utilizează ca antiseptic al pielii şi în infecţiile fungice. În amestec cu alte antiseptice (fenol, mentol, camfor) se utilizează în stomatologie; intră in compoziţia unor ape de gură şi paste de dinţi.

EUGENOL

Eugenolul (o-metoxi,p-alilfenolul) este componenta principală a uleiului de cuişoare; are acţiune antiseptică, anestezică locală şi revulsivă.

Se utilizează în stomatologie; intră în compoziţia unor paste de dinţi.

CRESANTINA

Cresantina (esterul acetic al m-cresolului) se utilizează în stomatologie ca înlocuitor al eugenolului.

ORTFENILFENOL (BIFENILOL)

Bifenilolul este un antiseptic prin acţiune bactericidă pe majoritatea bacteriilor gram-pozitiv, pe bacilul Koch şi retrovirusuri (**HBV, HIV**).

Se utilizează pentru:
- antisepsia pielii (inclusiv înaintea unor intervenţii chirurgicale), a mâinilor;
- îngrijirea plăgilor şi suturilor;
- dezinfecţia suprafeţelor.

Diferite preparate asociază la bifenilol alte antiseptice: detergenţi, alcooli (etanol; 1-propanol; 2-propanol), 2-benzil-4-clorfenol, clorură de benzalconiu.

HEXACLOROFEN

Fdin.:
- acţiune bacteriostatică intensă, mai ales pe germeni gram-pozitiv (bactericid numai după contact prelungit, de zile) şi uşor fungistatică.

Fcin.: se absoarbe (în funcţie de concentraţie) chiar prin pielea normală; absorbţia este crescută şi mai rapidă la nou-nascuţi şi mai ales la prematuri.

Ftox.:la nou-născuţi şi prematuri au fost semnalate cazuri de afectare toxică a SNC: edem cerebral, degenerare spongiformă a substanţei albe din creier;

Fter. şi Fgraf.:
- mult utilizat ca antiseptic sub formă de: loţiuni, unguente, creme, săpunuri, pudre, şampoane, creme de ras, paste de dinţi;
- se recomandă limitarea concentraţiei la:
  - 0,1% în produsele care vin în contact cu mucoasele şi cele destinate sugarilor;
  - 0,5% în produsele care se aplică pe piele şi nu se îndepărtează imediat;
  - 2% în săpunuri (cu alcalinitate crescută), care se îndepărtează apoi prin clătire;
- poate fi util ca dezinfectant (3%) printr-un contact prelungit (câteva ore) pentru instrumente chirurgicale şi alte obiecte.

2.5. ALDEHIDE

Aldehidele utilizate ca dezinfectante (formaldehida şi paraformaldehida, glutaraldehida) acţionează prin alchilarea grupărilor $-NH_2$ proteice, la concentraţii mari şi prin precipitarea proteinelor.

Au acţiune bactericidă, sporicidă (după contact prelungit), virucidă.

FORMALDEHIDA

Formaldehida (gaz) se utilizează ca dezinfectant sub formă de:
- soluţie apoasă 35%, numită formol;
- vapori, obţinuţi din paraformaldehidă (trimer ciclic al formaldehidei), prin încălzire.

Ftox.:
- vaporii de formaldehidă au acţiune iritantă aupra mucoaselor (de ex. conjunctivală), iar prin inhalarea lor iritâ mucoasele respiratorii;
- la animale de laborator, în concentraţii mari, are acţiune carcinogenă; posibilitatea acestei acţiuni la om îi limitează mult utilizarea.

Fter.:
- dezinfectant pentru instrumentar chirurgical, încăperi, etc.;
- conservant pentru piese anatomice;
- pentru prepararea anatoxinelor (vaccinuri);
- în hiperhidroza plantară (soluţii 2-10%, prin acţiune astringentă şi tanantă);
- în stomatologie

Metenamina (urotropina, hexametilentetramina) în urina acidă, prin hidroliză eliberează formaldehidă cu acţiune germicidă; se utilizează ca antiseptic urinar (**vezi chimioterapice antibacteriene**).

GLUTARALDEHIDA

Are acţiune germicidă mai intensă şi mai rapidă decât formaldehida; eficacitatea sa creşte în mediu alcalin (pH = 7,5-8,5).

Se utilizează:
- soluţie 2% în izopropanol 70%, pentru dezinfecţia instrumentarului medical (inclusiv cel optic) şi materialelor protetice;
- în stomatologie, ca înlocuitor al formaldehidei (mai activă şi mai puţin toxică).

2.6. ACIZI

Acizii sunt bactericizi şi fungicizi acţionând la nivelul membranei celulare prin modificarea brutală a pH-ului. La concentraţii mari, unii acizi pot avea şi acţiune sporicidă.

Se utilizează ca antiseptice unii acizi anorganici şi mai ales cei organici.

ACID BORIC

Acidul boric (ortoboric) are slabă acţiune antiseptică. Se caracterizează prin:
- este bine suportat de piele şi mucoase, dar prin absorbţie poate da reacţii toxice grave, mai ales la copii mici;
- se foloseşte sub formă de:
  - soluţie 3% (comprese, spălături);
  - unguent 10%;
- este contraindicat la copiii sub 3 ani.

Tetraboratul de sodiu (borax) are acţiune antiseptică slabă, se utilizează sub formă de soluţie apoasă 3%, soluţii glicerinate 2-4% (pentru mucoase) şi săpunuri.

ACID ACETIC

Este un antibacterian (afectează bacilii gram-negativ aerobi, inclusiv *Pseudomonas)*; se utilizează:
- ca antiseptic, sub formă de soluţie 0,25-1% pentru spălături ale urechii externe şi a tractului urinar inferior;
- ca dezinfectant al îmbrăcămintii personalului medical.

ACID BENZOIC

Acidul benzoic este bacteriostatic; poate fi bactericid după un contact prelungit de câteva zile. Are şi slabă acţiune antifungică şi antipruriginoasă.

ACID SALICILIC

Acidul salicilic (acid o-hidroxibenzoic) are acţiune antiseptică, antifungică, cheratoplastică şi cheratolitică (în funcţie de concentraţie).

Se utilizează în special sub formă de preparate magistrale:
- antifungic 1-3% (în asociaţie cu alte antifungice): unguente, soluţii alcoolice în dermatofitii, intertrigo, etc;
- cheratoplastic 0,5-1% în ulcere cutanate;
- cheratolitic 10-30% în hipercheratoză, psoriazis, bătături.

Esterii acidulului p-oxibenzoic (metilic – **Nipagin**, propilic - **Nipasol**) au acţiune antiseptică superioară acidului salicilic şi toxicitate mai redusă; se utilizează ca agenţi de conservare pentru diferite forme farmaceutice şi alimente (1-3‰ concentraţie finală).

Se mai utilizează:
- **ACID TRICLORACETIC, ACID LACTIC** în stomatologie,
- **ACID UNDECILENIC** în dermatologie,
- **ACID MANDELIC** în urologie.

2.7. DETERGENŢI

Detergenţii (tenside) sunt agenţi activi de suprafaţă, ei scad tensiunea superficială la interfaţa dintre două suprafeţe nemiscibile.

Sunt molecule polare formate din:
- o grupare hidrofilă (ionizată, lipofobă), de obicei: -OH, -COOH, $-SO_3H$, $-N^+R_3$ ş.a.;
- o grupare lipofilă (hidrofobă), de obicei o catenă hidrocarbonată ramificată (sau nu) sau un nucleu aromatic alchilat.

Detergenţii, prin tensioactivitatea lor, afectează membrana celulară a microorganismelor.

Clasificarea se face în funcţie de structura lor chimică şi a încărcării electrice a grupării hidrofile şi cuprinde detergenţi:
- anionici
- cationici
- amfoteri (amfolitici)
- neionici.

2.7.1. Detergenţi anionici (săpunuri)

Detergenţii anionici sunt reprezentaţi de:
- săruri ale acizilor graşi saturaţi sau nesaturaţi cu metale alcaline (săpunurile propriu-zise):
  - acizii graşi saturaţi formează săruri sodice solide (stearat de sodiu, palmitat de sodiu, etc.);
  - acizii graşi nesaturaţi formează săruri potasice moi (oleat de potasiu, linoleat de potasiu, etc.);
- săruri de sodiu ale esterilor sulfonici ai alcoolilor graşi: $CH_3-(CH_2)_n-O-SO_2ONa$;
- săruri de sodiu ale alchil- sau arilsulfonaţilor: $CH_3-(CH_2)_n-SO_2ONa$;

Se utilizează ca antiseptice în special săpunurile propriu-zise, caracterizându-se prin:
- acţiune bacteriostatică sau bactericidă asupra bacteriilor gram-pozitiv;
- principala lor acţiune este pur mecanică (prin spălare), de îndepărtare a florei microbiene existente pe piele;
- au acţiune iritantă asupra mucoaselor (soluţiile lor apoase au pH = 8-10).
- acţiunea antiseptică a săpunurilor este potenţată prin incorporarea altor antiseptice (hexaclorofen, clorhexidină, fenol, săruri de mercur, etc.);
- sunt incompatibile cu detergenţii cationici.

Săpunurile neutre se pot obţine prin neutralizarea acizlor graşi cu trietaolamină (de exemplu, Neutrogena), cu o toleranţa pe tegumente şi mucoase mult crescută.

2.7.2. Detergenţi cationici

Sunt cei mai utilizaţi detergenţi având o toxicitate locală şi sistemică scăzută. Se numesc şi săpunuri "inverse", fiind electroliţi cation-activi, spre deosebire de săpunuri care sunt electroliţi anion-activi.

Se caracterizează prin:
- au acţiune antibacteriană numai dacă unul dintre alchilii azotului cuaternar are o catenă de 8-18 atomi de carbon (acţiune maximă la 16 atomi de carbon);
- la concentraţii de 0,1-1‰ au acţiune bactericidă asupra bacteriilor gram-pozitiv şi gram-negativ, iar la concentraţii mai mici, acţiune bacteriostatică;
- actiunea bactericidă este potenţată de pH-ul alcalin (la pH mai mic de 3 sunt inactivi);
- au acţiune virucidă pe virusurile cu înveliş lipidic (gripal, herpetic);
- nu sunt activi pe micobacterii, *Pseudomonas* şi spori;
- sunt inactivaţi de proteine, puroi, sânge;
- sunt incompatibili cu detergenţii anionici;
- penetrează uşor straturile cornoase superficiale ale pielii, afectând şi flora ţesutului cutanat.

Se utilizează:
- ca antiseptice pentru: mâini, cavitatea bucală şi gât, cavitatea vaginală, răni, în stomatologie, pentru antisepsia pre- şi postoperatorie, pentru conservarea medicamentelor pentru uz extern;
- ca dezinfectante pentru: instrumentar medical (inclusiv păstrarea celui sterilizat), veselă, etc.

Supozitoarele vaginale (de exemplu, cu clorură de benzalconiu) se utilizează ca profilaxie adiţională în infecţia cu **HIV**.

Principalii reprezentanţi: **clorura de benzalconiu, clorura de cetilpiridiniu, bromura de cetrimoniu (cetrimida), dequaliniu**, etc.

CLORURA DE BENZALCONIU

Se utilizează sub formă de soluţie apoasă pentru uz extern, ovule, capsule vaginale (moi), creme vaginale.

Se poate asocia cu alte antiseptice, chiar detergenţi neionici.

2.7.3. Detergenţi amfolitici

Detergenţii amfolitici (amfoteri) sunt aminoacizi N-substituiţi cu două centre ionizate: o grupare cuaternară de amoniu şi un carboxil ionizat (carboxilat).

DODECILDIAMINOETILGLICINA (TEGO 103)

Se caracterizează prin:
- are acţiune bactericidă (inclusiv pe *b. Koch*) şi fungicidă;
- nu este inactivată de proteine, sânge, puroi şi alte materii organice;
- este incompatibilă cu detergenţii anionici şi cationici;
- are întrebuinţări similare cu cele ale detergenţilor cationici, în special ca antiseptic pentru mâini şi dezinfectant pentru instrumente.

2.7.4. Detergenţi neionici

Sunt compuşi polietoxilaţi ai alcoolilor graşi – compuşi tip tween. Nu se utilizează ca antiseptice sau dezinfectante.

2.8. COMPUŞI AI METALELOR GRELE

Se utilizează compuşi anorganici şi organici ai mercurului, argintului, cuprului şi zincului.

Acţiunea lor antiseptică este dependentă în special de metal (cation) şi mai puţin de partea anorganică sau organică (anion):
- metalul acţionează bacteriostatic (la concentraţii mici), prin afectarea grupărilor –SH enzimatice sau bactericid (la concentraţii mari) prin precipitarea proteinelor celulare;
- partea anorganică sau organică imprimă o acţiune astringentă sau chiar necrozantă (la concentraţii mari).

2.8.1. Compuşi ai mercurului

Au efecte bactericide, paraziticide şi fungistatice.

➢ Compuşii anorganici au toxicitate crecută; se utilizează limitat:
- **clorura mercuroasă** (Hg_2Cl_2, calomel) practic nu se mai utilizează;
- **mercurul amoniacal** ($HgNH_2Cl$), sub formă de unguent 5% poate fi eficace în impetigo;
- **clorura mercurică** ($HgCl_2$, sublimat coroziv), în concentraţie de 1‰ are acţiune bactericidă asupra bacteriilor de pe pielea mâinilor; pe mucoase nu se foloseşte (acţiune caustică); ca dezinfectant (soluţie 2‰) pentru lenjerie şi alte obiecte (cu excepţia celor acoperite cu vopsele pe bază de ulei).

➢ Compuşii organici

FENILMERCURIBORAT

Fenilmercuriboratul (boratul de fenilmercur) este o combinaţie echimoleculară de borat de fenilmercur şi hidroxid de fenilmercur.

Se caracterizează prin acţiune antibacteriană şi antifungică:
- antiseptic pentru:
  - mucoase (gingivite, stomatite, laringite, faringite), soluţie apoasă 2‰, diluată de 5-40 de ori sau comprimate pentru supt a 0,3 mg
  - piele şi plăgi;
- dezinfectant pentru instrumente din metal (cu excepţia celor din aluminiu), din cauciuc.

Utilizarea îndelingată pe mucoase sau piele poate produce sensibilizare alergică.

TIOMERSAL

Se utilizează:
- ca antiseptic pentru mucoase (1/10000) şi piele (1/1000);
- ca dezinfectant pentru instrumente (1-5‰);
- pentru conservarea serurilor şi vaccinurilor.

2.8.2. Compuşi ai argintului

Argintul, în apă, cedează lent ioni de argint, care, în cantitate foarte mică (1/20.000.000) acţionează bactericid (acţiune oligodinamică).

Argintul se utilizează sub formă de săruri (azotat de argint) şi preparate coloidale; acţionează prin precipitarea proteinelor şi interacţionează cu procesele biologice esenţiale are microorganismelor.

AZOTAT DE ARGINT

Acţionează bactericid; la concentraţie de 1‰ distruge majoritatea microorganismelor.

Administrat ca atare pe ţesuturi are acţiune caustică, prin precipitarea proteinelor (cauterizare chimică); pielea se innegreşte datorită reducerii argintului sub influenţa luminii.

Se utilizează în:
- oftalmologie (soluţie 1%), ca antseptic şi astringent, precum şi pentru profilaxia oftalmiei gonococice la nou-născuţi (la administrări repetate poate produce arsuri corneene şi conjunctivită chimică);
- dermatologie şi stomatologie, ca antiseptic şi cauterizant;
- arsuri (reduce flora microbiană).

Argyrolul şi **protargolul** sunt preparate coloidale ale argintului (proteinate de argint), care eliberează lent metalul; se utilizează pentru mucoase (soluţii 10%)

2.8.3. Alte săruri metalice

Sulfatul de zinc, soluţie 0,25%, are proprietăţi antiseptice şi astringente, fiind eficace în:
- conjunctivite cronice (combate inflamaţia);
- conjunctivita cu bacil *Morax-Axenfeld*

Sulfatul de cupru, soluţii 0,5-1%, are acţiune astringentă, utilă în conjunctivite; în amestec cu sulfat de zinc poate fi util în eczeme, ipetigo, intertrigo.

Clorura de zinc şi **sulfatul de zinc** se utilizează în stomatologie.

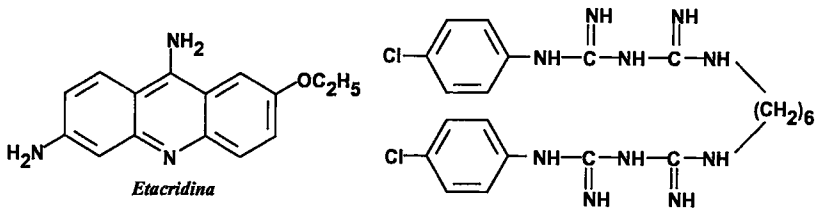
2.9. COLORANŢI

Coloranţii se utilizează ca antiseptice, acţionând bacteriostatic sau bactericid; unii coloranţi se pot administra şi intern.

Mecanisme posibile de acţiune: competiţie cu enzimele bacteriene pentru ionii de hidrogen, perturbarea schimburilor ionice bacteriene, etc.

Astăzi, coloranţii se utilizează limitat; principalii reprezentanţi sunt:

- derivaţi de acridină (etacridina);
- derivaţi de trifenilmetan (metilrosanilina);
- derivaţi de fenotiazină (metiltionina).



Etacridina *Clorhexidina*

Fig. XX.2. Structurile chimice ale unor antiseptice-dezinfectante, coloranţi derivaţi de acridină (etacridina) şi biguanide (clorhexidina)

ETACRIDINA

Etacridina (rivanol), derivat de acridină, este un antiseptic antibacterian pe bacterii gram-pozitiv (streptococi, stafilococi).

Se utilizează sub formă de soluţii 1‰, pulberi, unguente în: piodermite, eczeme infectate, gingivite, plăgi (administrată timp îndelungat pe răni poate întârzia cicatrizarea).

Alţi derivaţi de etacridină cu acţiune antiseptică: **acriflavina, euflavina, proflavina.**

METILROSANILINA

Metilrosanilina (violet de genţiană, cristal violet) este un colorant derivat de trifenilmetan. Este un antiseptic activ faţă de bacterii gram-pozitiv şi unii fungi.

Se utilizează soluţii 0,02-1% în: plăgi infectante, escare, dermatite, dermatomicoze, stomatite.

Este contraindicată administrarea substanţei pe leziuni ulcerative şi ţesuturi de neogranulaţie la nivelul feţei (poate cauza o pigmentare permanentă)

METILTIONINA

Metiltionina (albastru de metilen) este un colorant derivat de fenotiazină. Se utilizează ca antiseptic pentru piele şi mucoase (soluţie 1%); administrată oral, se absoarbe şi se elimină pe cale renală, acţionând ca antiseptic urinar (colorează urina în albastru).

2.10. BIGUANIDE

Biguanidele acţionează ca antiseptice prin dezorganizarea membranei citoplasmatice a microorganismelor.

Sunt bactericide pe germeni gram-pozitiv, mai puţin pe cei gram-negativ. Au o bună aderenţă pe piele şi un efect de durată.

CLORHEXIDINA

Se utilizează sub formă de clorhidrat, acetat, gluconat: soluţii, spray-uri, creme, geluri, bomboane pentru supt, etc.

Indicaţii:

- pentru antisepsia plăgilor cutanate, ureterelor şi vezicii urinare, în stomatologie (reduce frecvenţa plăcii bacteriene şi a gingivitelor), preoperator;
- pentru dezinfecţia instrumentarului chirurgical, cateterelor, etc.
- pentru conservarea soluţiilor oftalmice, a probelor de urină recoltate pentru analize, etc.

Ca reacţii adverse, rar, au fost semnalate reacţii alergice locale.

2.11. CHINOLINE

Cliochinolul şi **clorchinaldolul** sunt hidroxichinoline halogenate cu un spectru care cuprinde: unii coci (stafilococ, streptococ, enterococ), *Candida, Tricomonas,* amoebe.

Se administrează intern, în infecţii intestinale şi extern ca antiseptic în plăgi şi eczeme infectate, foliculită, furunculoză, impetigo, intertrigo, micoze cutanate, leziuni de decubit.

Administrarea se face sub formă de unguente, loţiuni, pudre, de concentraţii 3%.

Nu se administrează pe mucoase; cliochinolul conţine iod şi poate produce fenomene de iodism.

3. PARAZITICIDE

3.1. HIDROCARBURI CLORURATE

Aceste substanţe străbat învelişul de chitină al insectelor şi, ajunse în sistemul lor nervos central, determină, la început, fenomene de excitaţie şi apoi (la concentraţii mari), paralizie şi moarte.

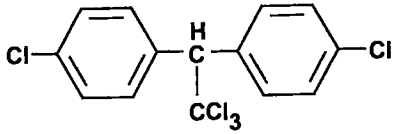
Substanţele sunt foarte liposolubile şi au o stabilitate excepţională în timp (T1/2 din mediu este de peste 10 ani), ceea ce asigură un efect de lungă durată, dar şi o epurare extrem de lentă, odată acumulate în organismul uman sau animal. Ca urmare, pot determina intoxicaţii (acute şi cronice) grave. Tratamentul intoxicaţiilor se face simptomatic – nu există un antidot specific.

Clorfenotanul (diclordifeniltricloretan, DDT), ajuns în organismul uman prin apă şi alimente vegetale sau animale, se acumulează în ţesutul adipos şi se elimină foarte lent (T1/2 aprox. 1 an), sub formă de acid diclorfenilacetic.

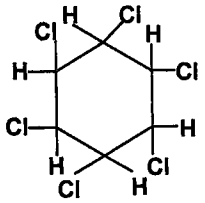
În multe ţări utilizarea substanţei a fost mult limitată, sau chiar interzisă, datorită epurării foarte lente, a toxicităţii cronice (având în vedere că are şi acţiune inductoare enzimatică).

Metoxiclorul este rezultatul cercetărilor pentru creşterea biodegradabilităţii acestui tip de compuşi şi pentru scăderea T1/2 la om; datorită substituenţilor introduşi, el este dezalchilat oxidativ, conjugat şi apoi eliminat.

Hidrocarburi clorurate

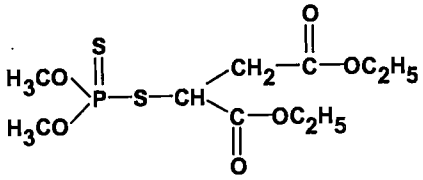


Clorofenotan
(Diclordifeniltricloretan, DDT)

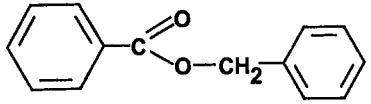


Lindan
(hexaclorciclohexan, HCH)

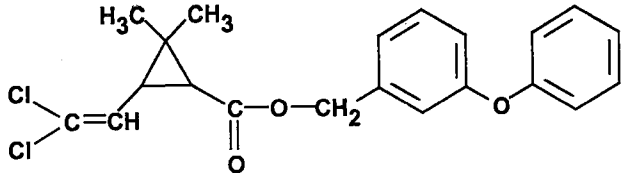
Alte structuri



Malation



Benzoat de benzil



Permetrina

Fig. XX.3. Structurile chimice ale unor paraziticide

γ – HEXACLORCICLOHEXAN (LINDAN)

Hexaclorciclohexanul are proprietăţi insecticide, larvicide şi acaricide.

Fcin.:
- în jur de 10% din cantitatea administrată local se absoarbe, se elimină apoi urinar în aprox. 5 zile;
- T1/2 aprox. 24 ore
- se acumulează în ţesuturile bogate în lipide (ţesutul adipos, creier);

Ftox.: substanţă cu toxicitate ridicată; utilizarea corectă înlătură riscul toxic.

RA:
- convulsii şi alte fenomene nervos centrale;
- toxicitate hematopoetică (anemie aplastică).

Fepid.:

CA:
- nou-născuţi şi prematuri (absorbţie crescută şi eliminare întârziată);
- bolnavi cu epilepsie (se poate agrava boala).

Fter şi Fgraf:
- în scabie: 30g cremă 1%, se întinde în strat subţire pe corp (cu excepţia capului), după 8-12 ore se îndepărtează prin spălare (la nevoie se repetă toată operaţia după 1 săptămână);
- în pediculoză: 30ml şampon 1%, se aplică local (cap, corp, pubis), se lasă 5 min., apoi se spală.

3.2. ESTERI AI ACIDULUI FOSFORIC ŞI TIOFOSFORIC

Esterii acidului fosforic şi tiofosforic sunt compuşi organofosforici (alchilfosfaţi); unii se utilizează ca insecticide de contact foarte active, dar şi foarte toxice pentru om (**vezi Anticolinesterazice**)

MALATION

Malationul (şi limitat alţi compuşi organofosforici) se utilizează pentru tratamentul pediculozei; are afinitate şi remanenţă faţă de firul de păr. Se aplică sub formă de şampon (0,5-1%) pe regiunile afectate, iar după 5-10 min. se îndepărtează prin spălare.

Pentru evitarea reinfestărilor, se repetă cel mult o dată, după 7-10 zile.

3.3. PIRETRINE

Piretrinele au structură de monoterpene, intră în compoziţia pulberii de flori de piretru (*Chrysantemum cinerariaefolium*). Sunt insecticide care acţionează prin paralizia structurilor nervoase ale insectelor (afectează canalele ionice ale membranelor neuronale).

Structurile nervoase ale mamiferelor nu sunt afectate deoarece piretrinele sunt rapid inactivate prin metabolizare; la insecte procesul fiind lent, substanţele le inhibă ireversibil metabolismul.

Se utilizează diferiţi produşi vegetali realizaţi din florile de piretru, dar au dezavantajul acţiunii alergizante.

PERMETRINA

Este un piretroid sintetic cu acţiune mult mai puţin alergizantă. Se utilizează mai ales în pediculoză, mai puţin în scabie:
- în pediculoză, se administrează sub formă de cremă 1%; după 10 min. se spală cu apă caldă;
- în scabie, se administrează cremă 5%; după 8-12 ore, se spală.

3.4. ALTE STRUCTURI

Crotamitonul (N-etil-o-crotontoluidina) reprezintă o alternativă a lindanului în scabie.

Se administrează sub formă de cremă sau loţiune 10%, se unge toată suprafaţa pielii, cu excepţia capului, de 2 ori la interval de 24 ore, apoi se îndepărtează prin spălare.

Benzoatul de benzil se utilizează în scabie sub formă de emulsie 25%, se administrează prin pensularea pielii (cu excepţia capului şi gâtului), de 2 ori la interval de 24 ore.

Sulful are proprietăţi antibacteriene, fungicide, paraziticide, antiseboreice şi cheratolitice. Se utilizează în dermatologie (dermatite, intertrigo, impetigo, piodermite, etc.)

În scabie, se utilizează sub formă de unguent 5% (pentru copii) şi 10% (pentru adulţi); se administrează pe toată suprafaţa corpului o dată/ zi, timp de 3 zile, la 24 ore de la ultima administrare se face baie.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Aly R., Maibach H. I. – Comparative study on the antimicrobial effect of 0,5% chlorhexidine gluconate and 70% isopropyl alcohol on the normal flora of hands, Appl. Environ. Microbiol., 37, 1979, 610
2. Block S. S. – Disinfection, sterilization and preservation, editia 4, Lea&Febiger, 1991
3. Chambers F.H. – Miscellaneous Antimicrobial Agents; Disinfectans, Antiseptics & Sterilants în Lange Book Basic & Clinical Pharmacology, Ninth Ed., (Katzung B.G. ed.), Mc Graw-Hill Comp., Internat. Ed., 2004, 828-836
4. Dixon R. E. Et al – Aqueous quaternary ammonium antiseptics and disinfectants: use and misuse, JAMA, 236, 1976, 2415
5. Dobrescu D., Manolescu E., Subţirică V., Drăgan A., Dobrescu L., Negreş S. – Memomed 2004, Ed. Minesan, 2004
6. Dobresu D. – Farmacoterapie practică, vol. 1, Ed. Medicală, 1989, 160-176
7. Doebbeling N. B. et al – Comparative efficacy of alternative hand-washing agents in reducing infections in intensive care unit, N. Engl. J. Med., 327, 1992, 88
8. Kaul F., Jewett J. R. – Agents and techniques for disinfection of the skin, Surg. Gynecol. Obstet., 152, 1981, 677
9. Larson E. – Guidelines for use of topical antimicrobial agents, Am. J. Infect. Dis. Control, 16, 1988, 233
10. Mutschler E., Derendorf H. – Drug Actions, Basic Principles and Therapeutic Aspects, Ed. Medpharm Sci. Publ., Stuttgart, 1995, Cap. 9 Disinfectants. Insecticides, 504-515
11. Russell A. D., Hugo W. B., Ayliffe G. A. J. – Principles and practice of disinfection, preservation and sterilization, Blackwell Sciencific, 1982
12. Taplin D. et al - Malathion for treatment of Peliculus humanus var capitis infestation, JAMA, 247, 1982, 3103

XXI. MEDICAMENTE UTILIZATE ÎN SCOP DIAGNOSTIC

Secţiunea

În cadrul produselor medicamentoase sunt cuprinse şi substanţele administrate în vederea stabilirii unui diagnostic medical.

Dintre produsele medicamentoase utilizate în scop diagnostic în acest capitol sunt abordate şi caracterizate farmacotoxicologic: mediile de contrast radiologic şi produsele radiofarmaceutice.

Domeniile principale în care se folosesc sunt: roentgenodiagnostic (ansamblul metodelor de diagnostic bazate pe utilizarea radiaţiilor X), ecografie (explorarea unui organ sau a unei regiuni din organism cu ajutorul ultrasunetelor), medicină nucleară (explorări imagistice bazate pe proprietatea unor radiofarmaceutice de a se fixa prin mecanisme specifice la nivelul structurii anatomice investigate), rezonanţă magnetică nucleară (metodă imagistică de investigarea a segmentului cercetat ce se bazează pe interacţiunea complexă între protoni şi ţesuturile biologice).

1. MEDII DE CONTRAST RADIOLOGIC

1.1. CONSIDERAŢII GENERALE

1.1.1. Definiţie

Orice substanţă capabilă să facă vizibile în radiologie diverse structuri ale corpului, producând un contrast artificial, poartă numele de mediu de contrast.

Acest contrast poate fi: opacifiant, radioopac (soluţie de sulfat de bariu); clarifiant, transparent (gaz); mixt (dublu contrast).

1.1.2. Clasificare

În funcţie de metodele şi tehnicile fizice de obţinere a unor imagini din organism în scop diagnostic:

- medii de contrast pentru raze X;
- medii de contrast pentru imagini de rezonanţă magnetică;
- medii de contrast pentru ultrasunete.

1.2. MEDII DE CONTRAST PENTRU RAZE X

1.2.1. Definiţie

Medii de contrast radiologic folosite în investigarea imagistică cu raze X a organelor cavitare sau a altor spaţii cavitare ale corpului, pentru evidenţierea leziunilor şi diagnosticul unor afecţiuni ale tractului gastrointestinal, veziculei şi canalelor biliare, bazinetului şi căilor urinare, vaselor sanguine, spaţiilor care conţin fluide, bronhiilor, uterului şi trompelor.

1.2.2. Clasificare

După structură:
- medii de contrast pentru raze X, iodate (derivaţi ai acidului triiodobenzoic şi triiodofenilpropionic, derivaţi de piridonă sau uleiuri iodate);
- medii de contrast pentru raze X, neiodate (sulfat de bariu).

1.2.3. Mediile de contrast pentru raze X, iodate

1.2.3.1. Caracteristici generale

Pentru obţinerea unor imagini cu raze X de bună calitate, un mediu de contrast care conţine iod, trebuie să îndeplinească anumite condiţii:
- conţinut relativ mare de iod (50-60%);
- să nu aibe efect propriu farmacodinamic;
- toxicitate sistemică scăzută;
- substanţele pentru administrare i.v. să fie foarte solubile în apă;
- să aibe un volum de distribuţie mic şi să fie secretate atât renal cât şi biliar;
- vâscozitatea soluţiilor trebuie să fie cât mai mică;
- pH-ul să fie aproximativ neutru;
- să fie bine tolerate local.

Mediile de contrast iodate se administrează sub stricta supraveghere a medicului radiolog, testarea sensibilităţii la iod fiind obligatorie: 1 ml din soluţia iodată, încălzită la temperatura corpului, se injectează lent i.v.; dacă în 1-2 minute nu apare nici o reacţie, se injectează toată cantitatea necesară examinării; când este cazul se menţine o perfuzie i.v. de la începutul procedurii până când mediul de contrast este eliminat complet de către rinichi. Este necesară dotarea laboratoarelor care manipulează substanţe de contrast iodate cu sursă de oxigen şi trusă pentru reanimare şi tratament de urgenţă.

1.2.3.2. Clasificare

După starea de ionizare:
- medii de contrast ionice (în timpul sintezei se introduc 2-3 atomi de iod în compuşii aromatici sau heteroaromatici care, în scopul creşterii solubilităţii în apă, conţin un grup carboxi care poate forma săruri);
- medii de contrast non-ionice (în timpul sintezei se ramifică lanţurile cu mai multe grupări hidroxil).

După solubilitate:
- hidrosolubile;
- insolubile în apă.

După concentraţia moleculară a particulelor osmotice în soluţie:
- cu osmolaritate înaltă;
- cu osmolaritate joasă.

După indicaţia majoră diagnostică:
- nefrotropice;
- hepatotropice.

1.2.3.3. Medii de contrast pentru raze X hidrosolubile, nefrotropice, în soluţie cu osmolaritate înaltă

DIATRIZOAT SODIC

Structura chimică. Derivat al acidului triiodobenzoic.

Indicaţii diagnostice. Evidenţierea tractului gastrointestinal (perforaţii, insuficienţă anastomotică la nivelul esofagului) când este contraindicat sulfatul de bariu; urografie; coronarografie numai soluţia 76%.

Farmacografie. *Gastrografin,* soluţie apoasă pentru uz intern: adulţi şi copii peste 10 ani, 60-100 ml p.o.; *Odiston,* sol. inj. apoasă 30% sau 75%; *Urografin,* sol. inj. şi perfuzabilă 76% şi 60%. Doza pentru adulţi şi tineri: soluţie 60% până la 1,5 ml/kg (maxim 150 ml), sau 1 ml soluţie 76% (maxim 100 ml), i.v.; viteza de injectare: 1-2 minute pentru urografia obişnuită, 15 secunde pentru urografia minutată, 10-15 minute când administrarea se face în perfuzie.

Farmacotoxicologie. *RA:* reacţii de intoleranţă la iod, rare dar severe (bronhospasm, reacţii anafilactoide, tulburări circulatorii acute); mai frecvent pot apărea: greaţă, vărsături, diaree, hipersalivaţie, sughiţ, hiperemia feţei, parestezii, dureri pe traiectul venei şi erupţii urticariene.

Farmacoepidemiologie. *CI:* hipertiroidie manifestă; hipersensibilitate la substanţele de contrast ce conţin iod; afectare hepatică sau renală gravă; insuficienţa cardiovasculară; emfizem pulmonar, arterioscleroza cerebrală; diabet zaharat; convulsii; guşă nodulară; plasmocitom; sarcină; deshidratare. *Precauţii:* feocromocitom (se administrează beta-blocanţi pentru evitarea crizelor hipertensive; soluţia orală nu se va administra intravascular; prudenţă la sugari şi copii mici. *Interacţiuni:* diagnosticul tiroidian prin radioizotopi este modificat pe o durată de 2-6 săptămâni; tratamentul cu biguanide se întrerupe cu 48 ore înaintea examinării. *Influenţarea testelor de laborator:* în ziua examinării nu se vor determina bilirubină, proteine şi substanţe anorganice (Fe, Cu, Ca, fosfat).

IODAMIDA

Indicaţii diagnostice. Histerosalpingografie.

Farmacografie. *Isteropac* E.R., soluţie 41% pentru administrare intrauterină, fiole a 10 ml conţinînd 4,1 g iodamidă. Doza: femeie adultă 2,05-4,1 g iodamidă; uter infantil 1,23 mg iodamidă; se aduce la temperatura corpului apoi se introduce sub presiune moderată şi imediat se efectuează radiografiile (vezica urinară să fie goală).

Farmacocinetică. Produsul aderă slab la suprafaţa mucoasei ceea ce permite o trecere rapidă în cavitatea peritoneală, absorbţie bună şi eliminare rapidă în 15-30 minute. Iodamida absorbită sistemic filtrează glomerular şi se secretă tubular.

Farmacotoxicologie. *RA:* eritem exsudativ, prurit, urticarie, erupţii cutanate, artralgii, dispnee şi colaps; foarte rar au fost semnalate frisoane, febră, greaţă, vărsături, dureri abdominale, scăderea pragului durerii.

Farmacoepidemiologie. *CI:* hipersensibilitate la iodamidă; sarcină; procese inflamatorii acute sau cronice acutizate în regiunea pelviană. *Precauţii:* antecedente alergice; întreruperea alăptării în timpul administrării produsului.

ACID IOXITALAMIC

Structura chimică. Derivat al acidului triiodobenzoic.

Indicaţii diagnostice. Arteriografie cerebrală, arteriografie selectivă, flebografie, urografie i.v. la copii.

Farmacografie. *Telebrix 30 meglumine,* sol. inj. se administrează i. v.; pentru angiografie cel mult 4-5 ml soluţie/kg (doza totală), nu mai mult de 100 ml o dată.

Farmacotoxicologie. *RA:* reacţii de hipersensibilitate mergând până la şoc; rareori, senzaţie de căldură, greaţă şi vărsături.

Farmacoepidemiologie. *CI:* hipersensibilitate la iod sau la oricare dintre componenţii produsului; hipertiroidie manifestă; insuficienţă hepatică sau renală grave; insuficienţă cardiacă decompensată; mielom multiplu. *Precauţii:* sarcină, hipertiroidie latentă; corectarea dezechilibrelor hidroelectrolitice; pacienţii cu afectare renală sau mielom multiplu vor fi hidrataţi înaintea administrării.

1.2.3.4. Medii de contrast pentru raze X hidrosolubile, nefrotropice, în soluţie cu osmolaritate mică

IOHEXOL

Structura chimică. Iohexol, derivat al acidului triiodobenzoic, mediu de contrast non-ionic, monomeric, hidrosolubil.

Indicaţii diagnostice. Cardioangiografie, arteriografie, urografie, flebografie şi computer tomografie; mielografie lombară, toracică, cervicală; artrografie, pancreatografie endoscopică retrogradă, colangiopancreatografie endoscopică retrogradă, herniografie, histerosalpingografie, sialografie.

Farmacografie. *Omnipaque,* sol. inj. apoasă, pentru uz i.v., intraarterial, intratecal şi intracavitar. Substanţa activă Iohexol în concentraţii de la 140 mg I/ml până la 350 mg I/ml. Doza şi concentraţia soluţiei depind de indicaţia diagnostică. Administrare i.v.: adulţi - între 20-250 ml sol. inj. (concentraţia 200/240/300/350 mg I/ml); copii – 2-4 ml/kg sol. inj. (240 mg I/ml). Administrarea intraarterială: adulţi 30-60 ml sol. inj. (300 mg I/ml), copii - volumul depinde de vârstă (300 mg I/ml). Administrarea intratratecală: 4-12 ml sol. inj. conc. 240 mg I/ml. Administrarea intracavitară: 5-20 ml (240 mg I/ml).

Farmacocinetică. La pacienţi cu funcţia renală normală aproape 100% din cantitatea de iohexol injectată i.v. se excretă nemodificată prin rinichi în 24 ore. Concentraţia urinară maximă de iohexol apare după o oră de la injectare. T1/2 este de 2 ore la pacienţii cu funcţia renală normală. Nu s-au identificat metaboliţi. Legarea de proteine a iohexol-ului este redusă (sub 2%) încât nu are nici o relevanţă clinică.

Farmacotoxicologie. *RA:* uşoare/moderate: senzaţie de căldură sau gust metalic, disconfort/durere abdominală; reacţiile de hipersensibilitate sunt rare: dispnee, eritem, urticarie, prurit şi edem; reacţiile anafilactice pot apare prin nerespectarea dozelor şi a modului de administrare; în angiografia periferică-durere la distanţă sau senzaţie de căldură; foarte rar insuficienţă renală; cefalee, greaţă, vărsături vertij după administrarea intratecală.

Farmacoepidemiologie. *CI:* tireotoxicoza manifestă, reacţii severe la iohexol în antecedente. *Precauţii:* astm sau reacţii alergice la medii de contrast iodate (premedicaţie: corticosteroizi sau histamină); afecţiuni cardiace severe, hipertensiune pulmonară, patologie cerebrală acută, feocromocitom, epilepsie, guşă multinodulară, miastenia gravis, alcoolici; hidratare adecvată înainte şi după administrarea mediului de contrast la pacienţi cu mielom multiplu, diabet zaharat, disfuncţii renale, sugari, copii mici şi vârstnici, gravide; la hemodializaţi se va efectua hemodializa imediat după investigaţie; se va evita condusul maşinilor 24 de ore după mielografie. *Interacţiuni:* capacitatea tiroidiană de legare a iodului se poate reduce; tratamentul cu biguanide se va întrerupe cu 48 ore înaintea examinării. *Influenţarea testelor de laborator:* idem diatrizoat sodic.

IOPAMIDOL

Structura chimică. Derivat al acidului triiodobenzoic; în soluţie - mediu de contrast iodat, non-ionic, hidrosolubil.

Indicaţii diagnostice. Examinarea radiologică a tractului digestiv: ileus obstructiv/paralitic postoperator, ileus de meconium la copii, volvulus al intestinului subţire, malformaţii (megacolon), suspectarea perforaţiei peretelui esofagian, gastric sau intestinal; mielografie, angiografie cerebrală, arteriografie şi venografie periferică, angiocardiografie, ventriculografie stângă, arteriografie coronariană, aortografie, urografie, artrografie.

Farmacografie. *Gastrografin,* administrat oral, 10-200 ml, nediluat, la adulţi; copii sub 10 ani diluat cu apă în proporţie de 1:3, peste 10 ani 1:1, 10-100 ml. Pe cale rectală: la adulţi diluat 1:1 cu apă, aproximativ 600 ml; la copii diluţia de 1:4-1:5 iar volumul 25-200 ml, în funcţie de vârstă şi greutate. *Iopamiro 200, 300 sau 370,* sol. inj. (200, 300 sau 370 mg iod/ml), se administrează conform recomandării radiologului în funcţie de tipul investigaţiei.

Farmacotoxicologie. *RA:* după administrare orală - diaree la copii foarte mici (rar); după administrare injectabilă: greaţă, vomă, dispnee, hipotensiune, aritmii ventriculare (rar).

Farmacoepidemiologie. *CI:* alergici, astmatici, antecedente alergice la produşi iodaţi, insuficienţă hepatică, renală sau cardiacă, boli sistemice grave, diabet. *Precauţii:* sarcină, hipertiroidism; dezechilibre hidroelectrolitice; mielom multiplu. *Interacţiuni:* neurolepticele şi antidepresivele vor fi întrerupte cu cel puţin 2 zile înainte de mielografie. Interferă testul cu radioiod timp de 2-3 luni.

IOPROMID

Structura chimică. Derivat al acidului triiodobenzoic.

Indicaţii diagnostice. Creşterea contrastului în tomografie computerizată (TC), urografie, flebografie, vizualizarea cavităţilor corpului (artropatii, histerosalpingografii, fistulografii), arteriografii şi angiocardiografii.

Farmacografie. *Ultravist 240, 300 şi 370,* sol. inj. conţinând iopromid 0,499 g/ml, 0,623 g/ml, respectiv 0,769 g/ml, se administrează i.v., astfel: urografii adulţi 0,8-1,3 ml/kg (în funcţie de concentraţie), copii 0,5-1 ml/kg; parenchimul renal este opacifiat la 3-10 minute, pelvisul şi tractul urinar la 8-20 de minute; CT: 1,0-2,5 ml/kg; angiografie cu subtracţie digitală: 30-60 ml în bolus i.v., în vena cubitală, cu o viteză de 8-12 ml/s.

Farmacocinetică. După administrarea intravasculară, produsul difuzează în spaţiul extracelular; nu modifică presiunea osmotică şi nu induce tulburări ale echilibrului electrolitic; concentraţiile cele mai mari se realizează în sânge, ficat, rinichi iar cele mai mici în muşchi; nu străbate bariera hematoencefalică; trece în cantităţi foarte mici prin placentă şi în laptele matern. T1/2 este de aproximativ 2 ore la pacienţii cu funcţie renală normală

Farmacotoxicologie. *RA:* alergice de diferite intensităţi mai reduse dacă ritmul de administrare este mai lent; greaţă, vărsături, eritem, senzaţie de căldură; crize epileptice, confuzie, somnolentă, tulburări de vedere (angiografii cerebrale).

Farmacoepidemiologie. *CI:* sarcină sau inflamaţii ale pelvisului; hipertiroidism.

IOTROLAN

Indicaţii diagnostice. Investigarea spaţiului subarahnoidian (radiculografie, mielografie lombară cu trecere toracică, mielografie toracică, ventriculografie); CT pentru aprecierea circulaţiei LCR în hidrocefalie, cisternografie; examenul esofag-stomac-intestin pe cale orală.

Farmacografie. *Isovist 240, 300,* soluţie apoasă injectabilă conţinând 0,513 respectiv 0,641 g iotrolan se administrează pe calea, în doza şi concentraţia stabilite de radiolog.

Farmacotoxicologie. *RA:* cefalee, greaţă, vărsături, dureri sau intensificarea unor dureri preexistente de spate, ceafă sau extremităţi; rar modificări EEG nespecifice şi de scurtă durată; posibile reacţii de hipersensibilitate (predispoziţie alergică) mergând până la şoc.

Farmacoepidemiologie. *CI:* hipertiroidie manifestă; afecţiuni convulsive cerebrale. *Precauţii:* hipersensibilitate la iod, gravide, hipertiroidie latentă, guşă polinodulară, alcoolici, con-

sumatorii de droguri. *Interacţiuni:* tratamentul cu neuroleptice oprit cu 48 ore înainte de examinare.

Diagnosticul tiroidian cu radioizotopi este modificat pe o perioadă de 2-6 săptămâni.

IODIXANOL

Structura chimică. În soluţie mediu de contrast non-ionic, dimeric, hexaiodat, hidrosolubil.

Indicaţii diagnostice. Cardioangiografii, angiografie cerebrală, angiografie periferică, angiografie abdominală, urografie, flebografie, examinare CT cu contrast.

Farmacografie. *Visipaque,* sol. inj. cu concentraţii de 270/320 mg I/ml, se administrează la adulţi, numai la recomandarea medicului specialist, pe cale i.v. sau intraarterială, în volum de 5/10 ml – 50/150 ml în funcţie de scopul urmărit.

Farmacocinetică. Se distribuie rapid în spaţiul extracelular având un timp mediu de înjumătăţire prin distribuţie de aproximativ 21 minute; volumul aparent de distribuţie este de 0,26 l/kg corp; legarea de proteine este sub 2%; T1/2 este de aproximativ 2 ore; concentraţia urinară maximă la aproximativ 1 oră după injectare; se elimină nemetabolizat prin filtrare glomerulară (aproximativ 97%) şi fecale (1,2%).

Farmacotoxicologie. *RA:* disconfort, senzaţie de căldură, rece sau durere la locul injectării; rar tulburări de vedere, cefalee, greaţă, vărsături, tulburări de gust, reacţii cutanate, prurit, angioedem şi simptome respiratorii.

Farmacoepidemiologie. *CI:* tireotoxicoză manifestă, insuficienţa cardiacă decompensată. *Precauţii:* spălarea repetată a cateterului cu ser fiziologic sau cu soluţie de heparină pentru a diminua riscul de tromboză/embolie; disfuncţii hepatice şi renale, nefropatie diabetică; antecedente alergice, astm; sarcină; alăptarea întreruptă înaintea administrării şi reluată după 24 ore. *Influenţarea testelor de laborator:* capacitatea de fixare a iodului poate fi scăzută până la 2 săptămâni; bilirubina, proteinele sau substanţele anorganice (Fe, Cu, Ca, fosfat) nu vor fi efectuate în aceeaşi zi.

1.2.3.5. Medii de contrast pentru raze X hidrosolubile, hepatotropice

ADIPIODON MEGLUMINĂ

Indicaţii diagnostice. Colangiocolecistografii.

Farmacografie. *Pobilan,* sol. inj. apoasă ce conţine adipiodon meglumină 50%, se administrează i.v. lent în 4-8 minute, în vena cubitală, 1-2 fiole a 20 ml încălzite la temperatura corpului (la adulţi); la sugari se administrează în vena jugulară sau una din venele cefalice; radiografiile în serie se vor efectua după 20, 30 şi 45 minute de la începutul injectării; examinarea se va face dimineaţa pe nemâncate.

Farmacocinetică. După injectarea i.v. este excretat rapid prin bilă (15-20 min) în concentraţii suficiente pentru examinare.

Farmacotoxicologie. *RA* apar rar: nelinişte, senzaţia de căldură şi presiune toracică, greaţă, vărsături; administrarea paravenoasă-durere/arsură.

Farmacoepidemiologie. *CI:* hipersensibilitate la iod în antecedente, hepato- şi nefropatii cronice grave, tetania latentă sau manifestă, boala Basedow.

ACID IOPANOIC

Structura chimică. Este acid 2-(3-amino-2,4,6-triiodobenzil)butiric.

Descriere. Pulbere albă sau slab gălbuie, fără miros cu gust slab amar.

Indicaţii diagnostice. Colecisto- şi colangiografie.

Farmacografie. *Cistobil,* compr. 500 mg acid iopanoic, se administrează oral la adulţi şi vârstnici 3 g (6 compr.) fără a depăşi 6 g în 24 ore, cu 10-14 ore înaintea examinării; copii: 0,15 g/kg.

Farmacocinetică. Este resorbit în duoden, excretat de ficat ca glucuronid, acumulat şi concentrat în vezica biliară.

Farmacotoxicologie. *RA* rare: greaţă, vomă, diaree, dureri abdominale, disurie, congestia pielii, urticarie; posibile reacţii severe de intoleranţă la iod cu dispnee şi şoc; creşte iodul proteic sanguin pentru câteva luni. *Supradozarea:* insuficienţă renală acută reversibilă.

Farmacoepidemiologie. *CI:* intoleranţă la iod, boli hepato-renale grave, uremie, afecţiuni gastrointestinale care impiedică absorbţia produsului de contrast; sarcină. *Precauţii:* colangită, icter, hipertiroidism sever, insuficienţă cardiacă, scleroză miocardică, astm bronşic, TBC, alăptare.

1.2.4. Medii de contrast pentru raze X, neiodate

Din această categorie fac parte mediile de contrast conţinând sulfat de bariu. Suspensia de sulfat de bariu creşte intensitatea contrastului examinării radiografice a tractului gastrointestinal. Dacă există pericolul de perforaţie trebuie folosit un compus cu iod, solubil în apă (diatrizoat sau acid ioxitalamic), deoarece sulfatul de bariu poate determina reacţie de corp străin în cavitatea peritoneală.

SULFAT DE BARIU

Structura chimică. $BaSO_4$.

Descriere. Pulbere fină albă, grea, fără miros şi fără gust.

Indicaţii diagnostice. Examinarea tractului gastrointestinal sub formă de suspensie şi a esofagului sub formă de pastă.

Farmacografie. Suspensia de sulfat de bariu se administrează direct pe cale orală sau prin sondă oro- sau nasogastrică, 200-250 ml (stomac), 500 ml (intestin subţire) şi 600-1500 ml pentru examinarea colonului (clismă baritată); la copii posologia stabilită de medicul radiolog. Pasta de sulfat de bariu, adulţi şi copii în doză medie de 25 ml.

Farmacocinetică. Nu se absoarbe din tubul digestiv.

Farmacotoxicologie. *RA* apar prin erori de procedură.

Farmacoepidemiologie. *CI:* perforaţii sau obstrucţii într-un segment al tractului gastrointestinal. *Precauţii:* când se prescrie sulfatul de bariu nu se admite prescurtarea, pentru a nu se confunda cu sulfura de bariu care este toxică.

1.3. MEDII DE CONTRAST PENTRU IMAGINI DE REZONANŢĂ MAGNETICĂ NUCLEARĂ

1.3.1. Principiul metodei

Fenomenul rezonanţei magnetice nucleare (RMN) reprezintă o interacţiune complexă între protoni şi ţesuturile biologice, un câmp magnetic stabil şi alternativ (magnetul) şi energia în formă de unde de radiofrecvenţă cu o frecvenţă specifică, introdusă de bobine plasate lângă porţiunea din corp examinată. Nivelul energetic al protonilor este excitat tranzitoriu. Întoarcerea la starea de echilibru (relaxare) a protonilor duce la o eliberare de energie (ecoul), care este măsurat şi transformat, prin analiză Fourier, în informaţie utilizată pentru formarea unei imagini de rezonanţă magnetică. Rata de relaxare a protonului de hidrogen într-un ţesut este influenţată de mediul molecular înconjurător şi de atomii din vecinătate, fiind diferită în cazul ţesuturilor normale şi patologice.

1.3.2. Clasificare

Mediile de contrast pentru imagistică prin rezonanţă magnetică asigură intensificarea contrastului şi facilitează vizualizarea structurilor anormale.

După susceptibilitatea magnetică distingem:

- medii de contrast paramagnetice;
- medii de contrast superparamagnetice.

1.3.3. Caracteristici generale

Când un câmp magnetic acţionează asupra unor molecule sau ioni posedând momente magnetice permanente, acestea se orientează paralel şi în direcţia câmpului; se observă fenomenul macroscopic numit paramagnetism; susceptibilitatea paramagnetică este, în general, invers proporţională cu temperatura.

Originea momentelor magnetice poate fi:

- orbitală – momente magnetice asociate mişcării orbitale a electronilor;
- de spin – momente proprii de spin ale electronilor;
- mixtă – orbitală şi de spin.

Momentul magnetic de spin contribuie la susceptibilităţile paramagnetice ale substanţelor; contribuţia scade cu creşterea temperaturii pentru că mişcările termice ale moleculelor se opun orientării lor în câmpul magnetic; o contribuţie la paramagnetism provine şi din momentele unghiulare orbitale ale electronilor.

La temperaturi scăzute unele solide paramagnetice prezintă o tranziţie de fază de la o stare în care domenii mari de spini se aliniază cu orientări paralele, inducând o magnetizare foarte puternică numită feromagnetism.

Gadolinium – metal greu, reprezintă baza mediilor de contrast intravenos utilizate în acest tip de examinare, datorită proprietăţilor paramagnetice (reduce timpii de relaxare ai protonilor determinând un semnal puternic).

1.3.4. Medii de contrast paramagnetice

ACID GADOPENTETIC

Structura chimică. Este un chelat al ionului gadolinium (element din grupa Lantanidelor) cu acidul dietilentriamin-pentaacetic ($DTPA^{5-}$) ca sare de meglumină.

Indicaţii diagnostice. Imagini RMN la nivel cranian şi medular: meningeom, neurinom, tumori invazive, metastaze; recidivă după intervenţia chirurgicală sau radioterapie; diferenţierea tumorilor intra- şi extramedulare, extinderea tumorală intramedulară; diagnosticarea tumorilor, inflamaţiilor şi leziunilor vasculare; diferenţierea tumorilor şi ţesuturilor cicatriciale; prolaps recidivant al discului postoperator.

Farmacografie. *Magnevist,* sol. inj. ce conţine gadopentetat de dimeglumină 469,01 mg/ml, se administrează i.v. sau în bolus, în doză de 0,2 ml/kg, la adulţi şi copii.

Farmacocinetică. După administrare i.v. difuzează rapid în spaţiul extracelular şi se elimină aproape în totalitate pe cale urinară; nu traversează bariera hematoencefalică intactă.

Farmacotoxicologie. *RA* rare: greaţă, vărsături, erupţii cutanate, cefalee, vasodilataţie, ameţeli, frisoane, sincope; căldură şi durere la locul injectării.

Farmacoepidemiologie. *CI:* nu se cunosc.

ACID GADOBENIC

Descriere. Se utilizează soluţia apoasă limpede cu osmolaritate la 37°C:1,970 osmol/kg şi vâscozitate la 37°C:5,3 mPa.s.; 1 ml soluţie conţine 334 mg acid gadobenic sub formă de sare de dimeglumină.

Indicaţii diagnostice. IRM a ficatului (decelarea leziunilor focalizate hepatice la bolnavi suspecţi de cancer hepatic primar sau cu metastaze) şi a SNC.

Farmacografie. *Multihance,* sol. inj. se administrează i.v. fie în bolus, fie prin injectare lentă (10 ml/min), astfel: 0,1 ml/kg din soluţia 0,5 M-investigarea ficatului, 0,2 ml/kg din soluţia 0,5 M-investigarea SNC; examinarea se face imediat după administrare în bolus (IRM dinamic) sau la 40-120 minute după injectare lentă (IRM întârziată).

Farmacocinetică. Modelul farmacocinetic la om a fost descris utilizând un model bioexponenţial de regres. Timpul de înjumătăţire aparent al distribuţiei şi eliminării se situează între 0,085-0,117 ore şi, respectiv 1,17-1,68 ore. Volumul total de distribuţie situat între 0,170-0,248 l/kgc indică distribuţia în plasmă şi spaţiul extracelular. Concentraţia plasmatică şi valorile ariei de sub curbă (ASC) arată o dependenţă liniară semnificativă statistic de doza administrată. Nu traversează bariera hematoencefalică intactă. Ionul gadobenat se elimină prin urină, prin filtrare glomerulară (78-94%) şi fecale (2-4%).

Farmacoepidemiologie. *CI:* hipersensibilitate la unul din compuşi, alergici, graviditate, pace-maker, clame anevrism; sensibilitate cunoscută la alcool benzilic; afectare renală cu clearence-ul creatininei sub 30 ml/minut; sub 18 ani. *Precauţii:* afecţiuni cardiovasculare; alăptarea întreruptă înainte şi 24 h după administrare.

GADODIAMIDA

Indicaţii diagnostice. Intensifică contrastul facilitând vizualizarea structurilor anormale sau a leziunilor de la nivelul în SNC.

Farmacografie. *Omniscan,* sol. inj. ce conţine ca substanţă activă gadodiamidă (Gd DTPA-BMA) 287 echivalent cu 0,05 mmol, se administrează i.v.. Doze pentru adulţi şi copii peste 6 luni: 0,1 mmol/kg (echivalent cu 0,2 ml/kg); adulţi peste 100 kg - 20 ml; pentru injectarea completă a mediului canula va fi spălată cu 5 ml NaCl 0,9%. Intensificarea optimă a contrastului: în primele minute după injectare şi durează aproximativ 45 minute.

Farmacotoxicologie. *RA* rare: reacţii de hipersensibilitate (urticarie, iritaţie faringiană), ameţeli, greaţă, cefalee, modificări ale gustului sau mirosului, vomă, somnolenţă, disconfort, căldură/durere la locul injectării; insuficienţă renală pasageră.

Farmacocinetică. După administrare i.v. se distribuie rapid în lichidul extracelular. T1/2 prin distribuţie este aprox 4 minute şi T1/2 al eliminării este aproximativ 70 minute. Nu au fost detectaţi metaboliţi. Nu se leagă de proteinele plasmatice. Nu traversează bariera hematoencefalică intactă. Se excretă renal, prin filtrare glomerurală (aproximativ 85% din doză după 4 ore şi 95-98% la 24 ore de la injectare).

Farmacoepidemiologie. *CI:* hipersensibilitate la gadodiamidă; afectare renală (VFG mai mic de 30 ml/min). *Precauţii:* sarcină; se opreşte alăptarea înainte şi 24 ore după administrarea de gadodiamidă. *Influenţarea testelor de laborator:* nu se vor efectua timp de 12-24 ore după administrarea substanţei fierul şi calciul seric, electroliţii.

1.3.5. Medii de contrast superparamagnetice

FERUCARBOTRAN

Structura chimică. Produsul utilizat este o soluţie apoasă stabilă de nanoparticule de oxid de fer superparamagnetic acoperit cu carboxidextran, având dimensiuni comparabile cu a proteinelor biologice.

Indicaţii diagnostice. Imagistica prin RMN a leziunilor hepatice.

Farmacografie. *Resovist,* sol. inj. apoasă de culoare roşu-brun, ce conţine pe 1 ml-540 mg ferucarbotran care corespund la 0,5 mmol (28 mg) fer; pe 0,9 ml-486 mg; 1,4 ml-756 mg. Doza la adulţi sub 60 kg, 1 seringă preumplută cu 0,9 ml; peste 60 kg, 1 seringă preumplută cu 1,4 ml.

Farmacocinetică. După administrare i.v. ferucarbotranul este distribuit în spaţiul intravascular şi dispare rapid din sânge/plasmă prin captare selectivă de către SRE, predominant în ficat şi splină (aproximativ 20%). Biodegradarea miezului de oxid de fer din ferucarbotran are loc în celulele SRE. Biotransformarea se finalizează prin încorporarea ferului din produs în depozitele normale de fer ale organismului (cinetica ferului din ferucarbotran este identică cu cea a ferului fiziologic). La doza diagnostică maximă de 1,4 ml ferucarbotran (echivalent cu 39 mgFe), cantitatea totală de fer din organism creşte foarte puţin (2%). Concentraţia plasmatică maximă creşte proporţional cu doza. 70% se elimină renal rapid. La voluntarii sănătoşi medicamentul s-a dovedit sigur până la doza de 0,08 ml (echivalent cu 40 mmol Fe/kg – de aproximativ 4 ori mai mult decât doza utilizată în scop diagnostic).

Farmacotoxicologie. *RA:* astenie, durere precordială, cefalee, anxietate, ameţeală, vasodilataţie, parestezii, greaţă, vărsături; rar dispnee, tuse, rinită; foarte rar reacţii de hipersensibilitate şi anafilactice, inclusiv şoc.

Farmacoepidemiologie. *CI:* hipersensibilitate la ferucarbotran; pace-maker, cleme vasculare (materiale feromagnetice); în timpul sarcinii doar dacă este absolut necesar; sub 18 ani. *Precauţii:* astm bronşic; hemosideroză (este afectată intensitatea semnalului la nivel hepatic); evitarea injectării paravenoase; se poate readministra numai după 14 zile; în timpul alăptării. *Influenţarea testelor de laborator:* ocazional creştere uşoară şi tranzitorie a timpului parţial de tromboplastină (TPT), scăderea activităţii factorului XI, creşterea sideremiei şi a concentraţiei feritinei cu nivel maxim după 24 ore.

1.4. MEDII DE CONTRAST PENTRU ULTRASUNETE

1.4.1. Caracteristici generale

Substanţele de contrast pentru ultrasunete (produse medicamentoase combinate) favorizează îmbunătăţirea imaginilor obţinute în ecocardiografie, permiţând studiul pereţilor ventriculari, septului, valvulelor, cavităţilor, dimensiunilor şi mişcărilor acestora, evidenţierea unor malformaţii, tumori, vegetaţii şi cheaguri intracavitare.

Ecocardiografia este o metodă neinvazivă care foloseşte ultrasunetul ca agent generator de imagini, obţinute cu ajutorul ecourilor reflectate atunci când fascicolul ultrasonor întâlneşte interfaţa a două regiuni cu densităţi diferite.

Se folosesc în special ecocardiografia în modul B (brightness = luminozitate), când dispozitivul de afişare reconstituie în două dimensiuni secţiunile din organism pe baza ecourilor rezultate din investigarea regiunii cu fascicule ultrasonice şi ecocardiografia Doppler care permite, pe lângă imaginea furnizată, şi obţinerea unor date hemodinamice asupra funcţionării inimii.

1.4.2. Substanţe de contrast pentru ultrasunete

Indicaţii diagnostice. Ecografia Doppler uni- sau bidimensională; ecografie în modul B cu contrast.

Farmacografie. *Levovist* (1 g de granule: 999 mg de galactoză şi 1 mg acid palmitic în concentraţii de 200, 300 sau 400 mg/ml), se administrează i.v., 5-16 ml (în funcţie de concentraţie) pentru ecografia Doppler şi 10 ml din concentraţia de 300 mg/ml pentru ecografia în modul B cu contrast. Doza maximă recomandată: 6 injectări a câte o doză; la copii doza este în funcţie de vârstă.

Farmacotoxicologie. *RA:* senzaţie de căldură, rece sau durere la locul injectării sau de-a lungul venei; rar: dispnee, modificări ale tensiunii arteriale (TA) şi pulsului, greaţă, vărsături, modificări ale gustului, cefalee, ameţeli.

Farmacoepidemiologie. *CI:* galactozemia.

2. RADIOFARMACEUTICE PENTRU DIAGNOSTIC

2.1. CONSIDERAŢII GENERALE

2.1.1. Definiţie

Radiofarmaceuticele utilizate ca agenţi de diagnosticare sunt transportori sau vectori ai radioizotopilor spre regiunile din organism care reprezintă ţinta obţinerii unor imagini, fără să exercite acţiune farmacologică propriu-zisă.

2.1.2. Caracteristici generale

Radiofarmaceuticele trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:

- să fie pure şi stabile;
- radionuclidul cu care este marcat radiofarmaceuticul să fie uşor identificabil prin detectarea radiaţiilor pe care le emite;
- cantitatea de radionuclid sau de compus marcat administrată să fie minimă pentru a evita efecte biologice sau de iradiere nedorite;
- să se cunoască toxicitatea compusului marcat, a metaboliţilor săi şi a radionuclizilor rezultaţi prin dezintegrare;
- timpul de eliminare din organism şi respectiv T1/2 biologic să fie cât mai mic;
- să aibă afinitate faţă de anumite organe;
- să nu fie metabolizat şi să nu fie toxic;
- să fie sterile şi preparate în condiţii care să excludă contaminarea microbiană.

2.1.3. Principiul metodei

Principiul pe care se bazează utilizarea trasorilor radioactivi "in vivo" constă în administrarea lor i.v. sau per os, urmată de detectarea sau măsurarea radioactivităţii la nivelul unui organ sau al întregului corp.

Radioactivitatea este proprietatea radionuclizilor de a emite spontan particule încărcate cu radiaţii gamma sau de a emite radiaţii X ca urmare a capturii electronilor orbitali. Radioactivitatea unui preparat radiofarmaceutic (PRF) se defineşte prin numărul de dezintegrări sau transformări nucleare pe unitatea de timp, care au loc într-o cantitate dată din acel preparat.

În sistemul internaţional de unităţi (SI) radioactivitatea se exprimă în becquereli (Bq). Un becquerel reprezintă o transformare nucleară pe secundă; el înlocuieşte vechea unitate de măsură a radioactivităţii, Curie ($1\ Ci = 3{,}7 \times 10^{10}\ Bq$).

2.1.4. Clasificare

După indicaţia diagnostică:

- PRF pentru diagnosticul afecţiunilor SNC;
- PRF pentru diagnosticul afecţiunilor din sistemul osteoarticular;

- PRF pentru diagnosticul afecţiunilor renale;
- PRF pentru diagnosticul afecţiunilor sistemului hematopoietic şi reticuloendotelial;
- PRF pentru radiodiagnostic hepatic;
- PRF pentru diagnosticul afecţiunilor sistemului respirator;
- PRF pentru radiodiagnosticul tiroidei;
- PRF pentru diagnosticul afecţiunilor tractului gastrointestinal;
- PRF pentru detectarea tumorilor.

După metodele de preparare:

- preparate radioactive obţinute prin bombardarea unor izotopi stabili în reactorul nuclear şi apoi trecerea în soluţie a radionuclizilor obţinuţi (Na-24, Br-82);
- preparate radioactive obţinute prin separarea fizică şi/sau chimică a unui radionuclid dintr-un amestec de izotopi radioactivi (P-32, Cr-51, I-131);
- preparate radioactive obţinute prin marcarea unei molecule organice de sinteză sau de origine animală ori vegetală cu un radionuclid (Se-75, I-125, I-131);
- preparate radioactive coloidale sau particule gazoase;
- preparate radioactive cu izotopi cu viaţă scurtă obţinuţi din generatoare (Ga-68, Tc-99m, In-113m).

2.2. COMPUŞI DE TECHNETIUM Tc-99m

EXAMETAZIM

Indicaţii diagnostice. Scintigrafie cerebrală: anomalii regionale ale fluxului sanguin cerebral după AVC şi alte boli cerebrovasculare, epilepsie, boala Alzheimer, atacuri ischemice temporare, migrenă, tumori cerebrale. Leucocitele marcate "in vitro" cu techneţiu-99m (m = metastabil): detectarea focarelor de infecţie (abcese abdominale), investigaţia pirexiei de origine necunoscută, evaluarea bolilor inflamatorii intestinale.

Farmacografie. *Ceretec,* liofilizat pentru sol. inj., conţine pe flacon 0,5 mg exametazină. pH-ul soluţiei injectabile preparate/agentului de marcare este de 9,0-9,8. Se administrează prin injectare directă i.v sau injectare i.v. a leucocitelor marcate. Dozele pentru adulţi şi vârstnici, cuprinse între 200–500 MBq (1 MBq=0,027 mCi), se stabilesc astfel încât iradierea să fie cât mai redusă.

Proprietăţi farmacocinetice. *Injectarea i.v. directă:* complexul Tc-99m al substanţei active este neutru, lipofil şi are greutatea moleculară suficient de mică pentru a traversa bariera hematoencefalică; este îndepărtat rapid din sânge; la un minut de la injectare captarea cerebrală atinge un maxim de 3,5-7,0% din doza injectată, restul de activitate se distribuie larg în organism, mai ales în muşchi şi în ţesuturile moi; T1/2 pentru Tc-99m este de 6 ore; aproximativ 20% din doză este eliminată hepatobiliar imediat după injectare iar aproximativ 40% este excretată prin rinichi în decurs de 48 ore. *Injectarea leucocitelor marcate:* leucocitele marcate cu Tc-99m se distribuie între sectorul necirculant din ficat (în decurs de 5 minute) şi splină (în circa 40 minute) şi sectorul circulant (aproximativ 50% din fondul de leucocite); aproximativ 37% din celulele marcate cu Tc-99m sunt recuperabile din sectorul circulant la 40 minute după injectare. Activitatea Tc-99m este eliminată lent din celule şi excretată parţial prin rinichi şi parţial prin bilă.

Farmacotoxicologie. *R.A.* comune PRF: reacţii pirogene, la 20-30 minute după administrarea i.v.: frisoane, febră, paloare, teamă; reacţii alergice, de la eritem până la şoc; reacţii de tip vegetativ la subiecţii cu labilitate neurovegetativă; reacţii iritative locale (meningite), după administrarea intratecală; transmiterea hepatitei virale, prin PRF ce conţin serumalbumină şi fribrinogen. În caz de supradozare se impun micţiuni şi defecaţii frecvente pentru a minimaliza doza absorbită de pacient.

Farmacoepidemiologie. *C.I.:* administrarea PRF sub 18 ani este permisă doar când beneficiul diagnostic este net superior riscului radiobiologic. *Precauţii:* sarcină şi alăptare; alăptarea întreruptă timp de 12 ore.

Tc-99m MDP (kit)

Descriere. Liofilizat steril apirogenic ce conţine: MDP (metilendifosfonat) 7,0 mg; SnF_2 (florură de staniu) 0,7 mg şi acid ascorbic 1 mg; mixtura are pH = 6,0-7,0.

Indicaţii diagnostice. Explorarea cu radioizotopi a scheletului.

Farmacografie. Se administrează i.v., în doză de 10-20 mCi pentru un adult de 70 kg; imaginea optimă se obţine la 1-4 ore de la administrare.

Farmacocinetică. După administrare i.v. 80% din cantitate se fixează în oase în prima oră de la injectare, în zonele de neoformaţie osoasă în concentraţie direct proporţională cu activitatea metabolică a osului şi cu modificările vascularizaţiei osului patologic, fixarea fiind net crescută în ţesutul osos imatur; 4% din doză poate fi detectată în sânge; traversează placenta; se excretă urinar.

Farmacotoxicologie. *RA:* prurit, rash cutanat, febră, senzaţie de frig, hipotensiune, greaţă, vărsături.

Farmacoepidemiologie. *CI:* hipersensibilitate la componentele produsului. *Precauţii:* la gravide; se opreşte alăptarea; vor fi îndepărtate obiectele metalice înaintea injectării şi în prima oră după aceasta, hidratare per os cu 600-1200 ml lichide (diureza scade iradierea vezicii); preparatul trebuie utilizat în maximum 4 ore de la reconstituire. *Interacţiuni:* antiacide, compuşi cu aluminiu; calciparină.

Tc 99m– DTPA (kit)

Descriere. Liofilizat steril apirogenic ce conţine DTPA (acid dietiltriamino-pentaacetic marcat cu radiotechneţiu) 5,0 mg, clorură de staniu dihidrat 0,30 mg.

Indicaţii diagnostice. Imagistica rinichiului şi creierului.

Farmacografie. Se administrează i.v la adult (70 kg) în doză de 2-10 mCi în funcţie de scopul urmărit; la copii, doza este în funcţie de greutatea corporală.

Farmacocinetică. Se distribuie rapid în spaţiul extracelular; o proporţie variabilă se leagă de proteinele serice; se acumulează în leziunile intracraniale cu vascularitate excesivă sau când bariera hematoencefalică este alterată; nu se acumulează în plexul coroid; traversează placenta; se excretă prin laptele matern; eliminat rapid prin filtrare glomerulară.

Farmacotoxicologie. *RA:* alergice şi pirogenice.

Farmacoepidemiologie. Idem Tc-99m MDP (kit). *Interacţiuni:* pot altera investigaţia: glucocorticoizi, captopril, enalapril.

Tc-CaNP (Kit)

Descriere. Liofilizat steril, apirogenic (fitat coloidal de Na şi Ca); compoziţie kit: 1 fiolă (fitat de Na 10 mg, clorură de staniu 1 mg) şi 1 seringă (1 ml soluţie de $CaCl_2 + 2H_2O$ 0,11%).

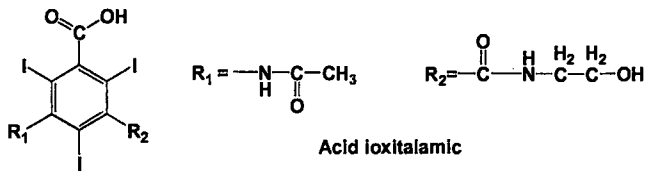
Indicaţii diagnostice. Imagistica ficatului şi splinei.

Farmacografie. La adulţi de 70 kg se administrează o doză de 4-6 mCi pe cale i.v., iar la copii în funcţie de greutate.

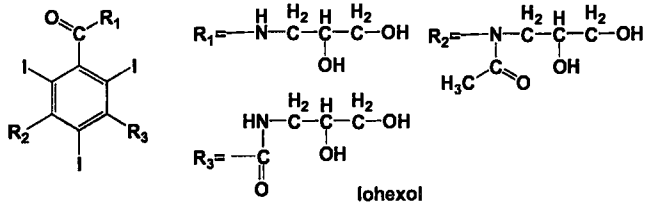
Farmacocinetică. După administrare i.v Tc-CaNP formează cu calciu un coloid captat în sistemul reticuloendotelial; captarea la nivelul ficatului scade în boli parenchimatoase, în timp ce creşte la nivelul splinei şi măduvei spinării; traversează placenta; se excretă prin laptele matern.

Farmacotoxicologie. *RA:* alergice şi pirogenice.

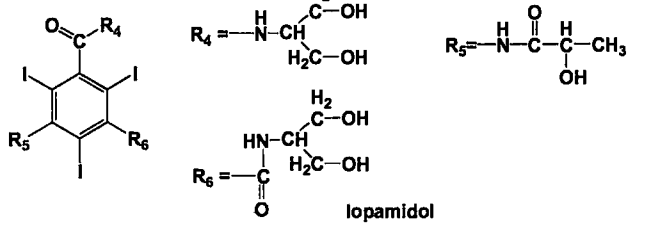
Farmacoepidemiologie. Idem Tc-99m MDP (kit). *Interacţiuni:* pot afecta calitatea imaginii: anestezicele (halotan) şi agenţii terapeutici anticanceroşi hepatotoxici (nitrozouree).



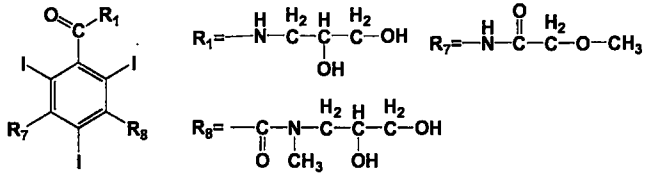
Acid ioxitalamic



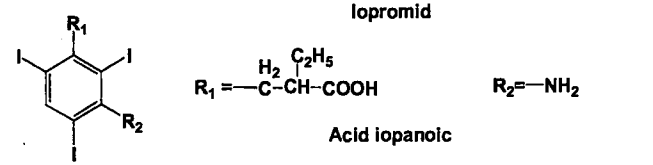
Iohexol



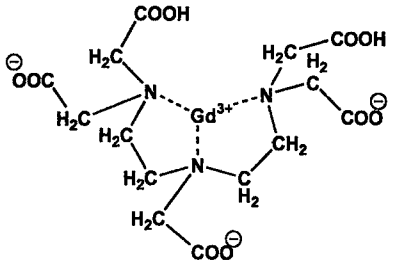
Iopamidol



Iopromid



Acid iopanoic



Acid gadopentetic

Fig. XXI.1. Structura chimică a unor medicamente utilizate în scop diagnostic

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Atkins P.W. – Tratat de chimie fizică, Editura Tehnică, Bucureşti, 1996, Ediţia a V-a
2. Dobrescu D. – Farmacoterapie practică, vol. I, Editura Medicală, Bucureşti, 1989
3. Dobrescu D., Manolescu Em., Subţirică V., Drăgan A., Dobrescu L., Negreş S. – Memomed 2003, Editura Minesan, Bucureşti, 2003, Ediţia a IX-a
4. Harrison T.R. – Principiile Medicinei Interne, vol. I şi II, Editura Teora, Bucureşti, 2000, Ediţia a II-a în limba română
5. Kory-Calomfirescu Şt. – Investigaţii complementare în patologia neurologică, Casa Cărţii de Ştiinţă, 1997
6. Mutschler E., Derendorf H. – Drug Actions Basic Principles And Therapeutic Aspects, Medpharm, Scientific Publishers Stuttgart, 1995
7. Rusu V. – Dicţionar medical, Editura Medicală, Bucureşti, 2001
8. Stroescu V. – Bazele farmacologice ale practicii medicale, Editura Medicală, Bucureşti, 1999, Ediţia a VI-a
9. Tiberiu P. – Ecografie clinică diagnostică şi intervenţională, Editura Medicală, Bucureşti, 1998
10. Tiberiu P. – Medicina nucleară diagnostic şi tratatament, Editura Medicală, Bucureşti, 1983
11. *** – Agendă Medicală 1998, Editura Medicală, Bucureşti, 1998
12. *** – Agenda Medicală 2003, Editura Medicală, Bucureşti, 2003
13. *** – Agenţia Naţională a Medicamentului, Nomenclatorul produselor medicamentoase de uz uman 2003, Editura Medicală, Bucureşti , 2003
14. *** – Farmacopeea Română, Editura Medicală, Bucureşti, 1998, Ediţia a X-a

XXII. ANTIDOTURI UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL INTOXICAȚIILOR CU MEDICAMENTE

Secțiunea

1. BAZE TOXICOLOGICE

Toxicitatea este o proprietate a substanțelor chimice care se manifestă prin efectele nocive pe care acestea le determină în urma interacțiunii cu organismele vii. Toxicitatea este determinată de factori care țin de substanță (doză, structură chimică, calea și viteza de pătrundere, interacțiuni în faza toxicocinetică și toxicodinamică), organism (sex, vârstă, starea fiziologică, greutatea și suprafața corporală, stări patologice supraadăugate, factori genetici, bioritm) și mediu (alimentație, temperatură, presiune atmosferică, poluanți).

Interacțiunea toxic – organism parcurge 3 faze: faza de expunere (în care se realizează contactul cu toxicul, acesta devenind disponibil pentru absorbție), faza toxicocinetică (corespunde acțiunii organismului asupra toxicului și cuprinde procesele de absorbție, distribuție, biotransformare și eliminare, în urma cărora substanța devine disponibilă pentru acțiune) și faza toxicodinamică (corespunde acțiunii toxicului asupra organismului, rezultând efectul toxic).

Intoxicația este o stare patologică determinată de totalitatea efectelor toxice produse de o substanță sau asociere de substanțe după pătrunderea în organism. Sunt afectate frecvent SNC, sistemul cardiovascular, ficatul, rinichiul, sângele și măduva hematopoietică, aparatul respirator și mai puțin sistemul locomotor.

Toxidromul reflectă clinic răspunsul organismului la agresiunea toxică a substanțelor chimice, reprezentând asocierea coerentă de semne și simptome, sugestivă pentru diagnosticul toxicologic de prezumție. Cele mai cunoscute toxidroame sunt: colinergic muscarinic, colinergic nicotinic, anticolinergic, narcotic (opioid), sedativ hipnotic, simpatomimetic. Toxidromul de întrerupere poate mima o intoxicație acută, dar, fapt esențial, este determinat de întreruperea administrării toxicului la dependenți. Circumstanțele de apariție și caracteristicile fiecăruia dintre aceste toxidroame vor fi prezentate în secțiunea dedicată intoxicațiilor acute medicamentoase.

Intoxicațiile *se clasifică* în funcție de:

a) tipul expunerii – acută (expunere unică la o singură doză) sau cronică (expunere la doze repetate într-un interval de timp);
b) circumstanțele de producere – intoxicații intenționale (în scop criminal, de suicid, toxicomanie) sau accidentale (prin expuneri profesionale, neglijență, imprudență, ignoranță);
c) localizare – intoxicații limitate la locul de expunere (ochi, piele, plămâni, tub digestiv), sistemice (fără efecte evidente la poarta de intrare, dar cu răsunet la nivelul aparatelor și sistemelor) sau mixte (asociere a primelor două);
d) produsul chimic implicat – intoxicații medicamentoase sau nemedicamentoase (incluzând aici intoxicațiile cu produse chimice din mediul industrial sau casnic, substanțe toxice de origine vegetală, exotoxine bacteriene, veninuri).

1.1. INTOXICAȚIA ȘI SUPRADOZAJUL MEDICAMENTOS

Medicamentele de uz uman sunt substanțe sau asocieri de substanțe utilizate pentru profilaxia, diagnosticul, tratamentul bolilor la om sau pentru refacerea, corectarea ori modificarea funcțiilor fiziologice. Spectrul efectelor exercitate de medicamente cuprinde efecte benefice și efecte nedorite în raport cu circumstanțele în care sunt utilizate. Efectele toxice decurg fie din

acţiunea farmacologică primară (care reprezintă baza indicaţiei terapeutice) – exagerată în situaţia dată – fie din acţiuni fără legătură cu aceasta, incluzând aici citotoxicitatea directă şi perturbări ale proceselor metabolice. Anumite aspecte care influenţează în sens crescător toxicitatea medicamentelor sunt utile pentru aprecierea riscului de apariţie, intensităţii şi duratei efectelor toxice şi pentru identificarea factorilor favorizanţi ai intoxicaţiilor.

Doza (concentraţia) crescută. Intensitatea efectelor toxice depinde în general de concentraţia toxicului în organism (mai precis la locul său de acţiune). Cauza obişnuită prin care se realizează concentraţii toxice de medicament este supradozajul. În sens larg, supradozajul reprezintă expunerea la o cantitate excesivă de substanţă destinată în mod obişnuit consumului. Este de menţionat că, în cazul medicamentelor cu fereastră terapeutică largă, supradozajul nu implică obligatoriu apariţia intoxicaţiei, iar în cazul agenţilor farmacologici cu potenţă mare, cu indice terapeutic mic şi cu pantă abruptă a curbei doză/efect, sunt posibile manifestări de intoxicaţie la utilizarea unor doze terapeutice.

Calea şi viteza de administrare. Calea de administrare influenţează tipul, intensitatea, durata acţiunii toxice şi perioada până la apariţia efectului toxic, iar viteza de administrare influenţează debutul, intensitatea şi durata acestuia.

Interacţiuni în faza toxicocinetică. Acestea au ca rezultat creşterea cantităţii de toxic disponibilă pentru acţiune şi sunt reprezentate de:

- creşterea absorbţiei prin prelungirea duratei de contact cu suprafaţa de absorbţie;
- competiţia pentru legarea de proteinele plasmatice, fenomen important în cazul în care un medicament legat în proporţie mare (peste 90%) este deplasat de un altul, deoarece o variaţie mică în sens negativ a gradului de legare determină o creştere mare a cantităţii libere (nelegate) activă farmacologic;
- inhibiţia sau inducţia enzimatică, prin reducerea metabolizării unor medicamente inactivate, în special pe cale enzimatică şi, respectiv, creşterea genezei unor metaboliţi toxici;
- reducerea eliminării renale cu creşterea concentraţiei locale şi plasmatice.

Interacţiuni în faza toxicodinamică cu modificarea reactivităţii structurilor ţintă. Astfel, alcoolul şi barbituricele îşi potenţează reciproc acţiunea deprimantă asupra SNC; furosemidul şi diureticele tiazidice potenţează acţiunea toxicelor renale; pierderile de potasiu şi/sau magneziu induse de diuretice cresc riscul de apariţie a torsadei vârfurilor la administrarea de chinidină; asocierea aspirinei, care are efect antiagregant plachetar, cu warfarina, care are efect anticoagulant, poate determina sângerări grave.

Susceptibilitatea organismului. Următoarele situaţii influenţează, uneori în mod hotărâtor, severitatea şi prognosticul intoxicaţiilor:

- vârsta înaintată (sisteme de control fiziologic deficitare, eliminare renală redusă, metabolizare hepatică redusă) sau vârsta mică (imaturitate fiziologică, organism lipsit de tare);
- insuficienţa renală (determină acumularea medicamentelor şi a metaboliţilor toxici);
- bolile hepatice (determină scăderea clearance-ul substanţelor epurate predominant prin bioinactivare la acest nivel);
- insuficienţa cardio-circulatorie (determină fenomene de redistribuţie a fluxului sanguin, care au ca rezultat prezenţa de concentraţii mari de substanţă în ţesuturile cel mai bine perfuzate – inimă, creier – şi scăderea epurării hepatice şi renale – datorită fluxului sanguin scăzut în aceste organe);
- deficitele enzimatice totale sau parţiale (esenţiale în producerea efectelor toxice, dacă sunt cauza ineficienţei căilor metabolice de inactivare a toxicelor respective).

1.1.1. Epidemiologie

Incidenţa intoxicaţiilor în populaţia generală este dificil de estimat datorită următoarelor cauze: majoritatea intoxicaţiilor se produc la domiciliu, gravitatea lor nu impune întotdeauna prezentarea şi internarea într-o secţie specializată, manifestările clinice sunt atribuite altor boli sau sunt dificil de diferenţiat de alte afecţiuni prezente la acelaşi pacient. Intoxicaţiile reprezintă 5-10% din cauzele internărilor în secţiile de terapie intensivă.

Căile de pătrundere a toxicelor în organism sunt: ingestie (75-80%), percutan, ocular, inhalator (fiecare cu aproximativ 5%), parenteral (sub 1%). Cazurile acute reprezintă 90% din totalul intoxicaţiilor, cele accidentale fiind prezente în aceeaşi proporţie.

Medicamentele sunt implicate în aproximativ 55% din intoxicaţiile acute severe la adult şi în 50% din cele pediatrice grave. Intoxicaţiile accidentale medicamentoase sunt rezultatul autoadministrării şi autodozării neinformate a medicamentelor, erorilor în prescrierea acestora de către medic, în dozarea lor de către asistente, părinţi, vârstnici, în prepararea şi eliberarea medicamentelor de către farmacişti. Cele mai frecvente cauze de intoxicaţii intenţionale sunt consumul abuziv de alcool sau droguri şi tentativele de suicid. La adult, cel mai frecvent sunt incriminate (în ordine descrescătoare a frecvenţei) în cazurile acute grave asocierile polimedicamentoase, etanolul, drogurile de abuz, anxioliticele, monoxidul de carbon, asocierea alcool–medicamente, barbituricele, compuşii organofosforici, benzodiazepinele, ciupercile necomestibile şi antidepresivele, iar la copil substanţele caustice, benzodiazepinele, distonocalmul, etanolul, antidepresivele triciclice, barbituricele, derivaţii de petrol, ciupercile necomestibile, drogurile de abuz, paracetamolul. Intoxicaţiile copilului diferă de cele ale adolescentului şi adultului prin: caracterul mai frecvent accidental, depistarea mai precoce, toxicitatea mai mare la copil a aceleiaşi substanţe, cantităţile ingerate de obicei mai mici, lipsa frecventă a condiţiilor patologice supra-adăugate, răspuns favorabil la tratament şi capacitate de recuperare mai mare. Mortalitatea este semnificativ mai mică la copii (0,5-2%) faţă de adulţi (aproximativ 5%). Medicamentele care determină cel mai frecvent mortalitate în intoxicaţiile acute sunt: analgezicele, antidepresivele, agenţii cardiovasculari, sedative/hipnotice/antipsihotice, anticonvulsivantele, antiastmaticele, antihistaminicele, medicamentele conţinând fier (mai ales la copii).

1.1.2. Particularităţi ale toxidroamelor medicamentoase

În această secţiune sunt prezentate medicamente implicate frecvent în intoxicaţii acute cu evoluţie gravă (potenţial letală) şi pentru care există tratament antidotic, precizând mecanismul de acţiune, toxidroamele determinate şi măsurile terapeutice speciale.

OPIACEE. Opiaceele acţionează similar opioizilor peptidici endogeni (enkefaline, endorfine, dinorfine) la nivelul receptorilor opioizi. Clasic, au fost identificate 3 clase de receptori opioizi: μ (miu), κ (kappa), σ (sigma). Opiaceele acţionează în special receptorii μ şi κ şi inhibă transmiterea ascendentă a durerii şi a sensibilităţii nociceptive, eliberarea unor neurotransmiţători (ACTH, beta-endorfine), neurohormoni (factori de eliberare ai Gn-RH, CRH, LH, FSH); modulează transmisia presinaptică. Repetarea administrării duce la toleranţă şi dependenţă. Aceste efecte sunt mediate în special de receptorii μ; dependenţa fizică implică şi participarea receptorilor κ. Intoxicaţia acută se întâlneşte mai frecvent la toxicomani.

- ***Toxidromul opioid*** cuprinde: depresie respiratorie, bradipnee, apnee; mioză (meperidina produce midriază); frecvent edem pulmonar acut; tulburări de conştienţă, somnolenţă, agitaţie psihomotorie, convulsii, comă. Triada comă, mioză şi depresie respiratorie sugerează diagnosticul de intoxicaţie cu opiacee.
  Tratamentul cuprinde: oxigenote-rapie cu oxigen 100%, susţinerea permanentă a ventilaţiei, reechilibrare hidroelec-trolitică, antidot specific (naloxona, posibil şi nalorfina).

AGENŢI ANTICOLINERGICI. O largă varietate de medicamente cu diverse utilizări terapeutice au proprietăţi anticolinergice: atropină, scopolamină, derivaţi semisintetici şi compuşi înrudiţi sintetici (derivaţi cuaternari de amoniu ce nu traversează bariera hematoencefalică: ipratropiu – pentru tratamentul astmului bronşic şi al BPOC; metscopolamină, brommetil-homatropină, glicopirolat – pentru boli digestive; derivaţi terţiari de amoniu ce pot pătrunde în SNC: bromură de homatropină, ciclopentolat, tropicamidă – uz oftalmologic – benztropină, trihexifenidil – antiparkinsoniene – diciclomin, flavoxat, oxibutinin – relaxante ale musculaturii netede), pirenzepină, antihistaminice (etanolamine – difenhidramină; piperidine de primă generaţie – ciproheptadină, fenindamină; fenotiazine – prometazină), antidepre-

sive triciclice (protriptilină, amitriptilină), antipsihotice clasificate ca "atipice" (clozapin, olanzapin). Medicamentele cu proprietăţi anticolinergice blochează competitiv neuroreceptorii muscarinici postganglionari parasimpatici şi de la nivelul SNC.

- ***Toxidromul anticolinergic*** rezultat în urma supradozajului cuprinde manifestări periferice (tahicardie, sete, uscăciunea mucoaselor şi tegumentelor, disfagie, midriază, scăderea peristaltismului intestinal, retenţie de urină, hiperpirexie) sau/şi din partea SNC (nelinişte, ataxie, confuzie, delir, halucinaţii, letargie, depresie respiratorie, comă), după cum substanţa străbate sau nu bariera hematoencefalică. În cazul supradozărilor uşoare ale antidepresivelor triciclice (ce împiedică recaptarea unor mediatori la nivelul SNC, au activitate anticolinergică, alfa-blocantă şi exercită efecte chinidin-like asupra cordului) predomină efectele anticolinergice, iar în cele grave deprimarea SNC se asociază cu cardiotoxicitate, convulsii, hipotensiune. Difenhidramina poate determina manifestări de cardiotoxicitate similare antidepresivelor triciclice. Supradozajul fenotiazinelor (clorpromazin, proclorperazină, promazină, tioridazină şi agenţi cu acţiune similară – haloperidol, loxapină – care inhibă transmisia dopaminergică la nivelul SNC, blochează unele acţiuni alfa-adrenergice, histaminergice, muscarinice, serotoninergice) este cauză de manifestări anticolinergice, toxicitate cardiacă gravă (bloc AV, tahiaritmii). Astemizolul şi terfenadina pot determina prelungirea intervalului QT şi torsada vârfurilor sau alte tahiaritmii ventriculare.

Tratamentul implică decontaminare gastro-intestinală, măsuri generale de susţinere şi tratament antidotic specific cu fizostigmină. Aceasta este contraindicată în cazul prezenţei defectelor de conducere intracardiacă sau aritmiilor ventriculare, datorită riscului crescut de bloc AV şi asistolă.

BETA-BLOCANTE. Medicamentele blocante ale receptorilor beta-adrenergici sunt cunoscute în special pentru efectele lor antiaritmice, antianginoase, antihipertensive. Utilitatea lor terapeutică şi unele particularităţi ale toxidroamelor sunt influenţate de: selectivitatea faţă de receptori (selective – blocante beta-1 – acebutolol, atenolol, metoprolol, esmolol şi neselective – blocante beta-1 şi beta-2 – propranolol, nadolol, timolol, pindolol), activitatea simpatomimetică intrinsecă (acebutolol, pindolol, timolol), şi efectului chinidin-like (acebutolol, metoprolol, pindolol, propranolol, sotalol). Aceste medicamente acţionează prin blocarea competitivă a receptorilor beta-adrenergici neuroumorali împiedicând acţiunea fiziologică a catecolaminelor endogene la acest nivel. Activarea adenilciclazei membranare diminuă, cu scăderea consecutivă a AMPc, scăderea fosforilării şi afectarea funcţională a numeroase proteine celulare cu funcţii enzimatice. Toxicitatea se manifestă mai ales la nivel cardiac unde activarea canalelor de calciu voltaj-dependente este redusă, urmarea fiind concentraţie scăzută de calciu în timpul sistolei şi întârziere a recaptării sale în diastolă, cu efecte negative asupra contractilităţii şi conducerii cardiace.

- ***Toxidromul determinat de beta-blocante*** este caracterizat de manifestări cardiovasculare (bradicardie sinusală, prelungirea conducerii AV, bloc de ramură, asistolie, hipotensiune, rareori tahicardie şi hipertensiune, şoc cardiogen), nervos centrale (letargie, confuzie, pierderea cunoştinţei, delir, halucinaţii, psihoză, convulsii, comă), respiratorii (bronhospasm – rareori, edem pulmonar acut, depresie respiratorie, cianoză), metabolice (hipoglicemie, hiperpotasemie, acidoză metabolică). Scopul major al tratamentului este restabilirea parametrilor cardiocirculatori. Ca măsură iniţială adresată bradicardiei şi hipotensiunii se utilizează atropină şi lichide i.v.; în caz de insucces, glucagon, izoprenalină (a doua opţiune), adrenalină (a treia opţiune). Antidotul specific de elecţie în această intoxicaţie este glucagonul care stimulează contractilitatea cardiacă prin creşterea AMPc printr-un mecanism nemediat de receptorii beta-adrenergici; izoproterenolul, prenalterolul, adrenalina, noradrenalina, dopamina, dobutamina (utilizate singure sau în diverse asocieri, cu rezultate variabile) pot fi de asemenea considerate antidoturi specifice datorită acţiunii beta-agoniste şi competiţiei cu toxicul la nivel de receptor.

BLOCANTE ALE CANALELOR DE CALCIU. Blocantele canalelor de calciu sunt utilizate în special pentru proprietăţile lor antiaritmice şi hipotensoare şi sunt reprezentate de verapamil, diltiazem, dihidropiridine (nifedipină, nicardipină, isradipină, nimodipină, amlodipină, felodipină şi altele). Flumarizina şi cinarizina au şi ele proprietăţi blocante la nivelul canalelor de calciu. Acţionează prin scăderea influxului de calciu la nivelul canalelor de calciu lente voltaj-dependente, situate în miocard şi musculatura netedă vasculară; afectează fazele de platou şi depolarizare spontană ale potenţialului de acţiune. Ca urmare, scade contractilitatea cardiacă, frecvenţa descărcărilor NSA, viteza conducerii AV; se produce vasodilataţie. Toxicitatea acestora este favorizată de următoarele situaţii: insuficienţă hepatică, asocierea diureticelor, beta-blocantelor, antiaritmicelor de clasă I.

- ***Toxidromul determinat de blocantele canalelor de calciu*** cuprinde manifestări cardiovasculare (blocuri AV de gradul I-III, blocuri de ramură, bradiaritmii, hipotensiune), neurologice (confuzie, vertij, convulsii, comă), hiperglicemie, acidoză metabolică, anurie. Succesul tratamentului depinde de: oxigenarea adecvată, combaterea bradicardiei (atropină, izoproterenol), hipotensiunii (lichide, adrenalină, noradrenalină sau dopamină), deprimării cardiace (glucagon, dopamină). Antidot specific: sărurile de calciu (clorură sau gluconat de calciu) care reprezintă surse de Ca^{2+} pentru combaterea blocării influxului acestui ion în celulă.

GLICOZIZI DIGITALICI. Glicozizii digitalici utilizaţi pentru proprietăţile lor cardiotonice, inhibă Na^+/K^+ ATP-aza membranară, ceea ce duce la creşterea concentraţiei intracelulare a Na^+ şi Ca^{2+} şi scăderea concentraţiei intracelulare a K^+. Dintre factorii care cresc toxicitatea digoxinei enumerăm: hipomagneziemia, hiper/hipopotasemia, ischemia miocardică, vârsta avansată, disfuncţiile hepato-renale, asocierea chinidinei, verapamilului, amiodaronei, diureticelor tiazidice şi de ansă, propafenonei, sărurilor de calciu, aspirinei, eritromicinei.

- ***Toxidromul determinat de glicozizii digitalici*** cuprinde manifestări cardiace (aritmii sinusale, grade variabile de bloc AV, bigeminism, tahicardie ventriculară, fibrilaţie), digestive (anorexie, greaţă, vărsături, diaree, epigastralgii), nervoase (astenie, somnolenţă, confuzie, halucinaţii, delir), tulburări de vedere (fotofobie, scotoame, alterarea percepţiei culorilor), concentraţii plasmatice mari de toxic. Asocierea tahiaritmie supraventriculară – bloc AV este sugestivă pentru intoxicaţia digitalică. Tahiaritmiile şi hiperpotasemia apar în special în intoxicaţia acută, în timp ce bradiaritmiile şi hipopotasemia sunt mai frecvente în intoxicaţiile cronice. În supradozarea gravă a digitalicelor, care nu răspunde la tratamentul adecvat adresat tulburărilor de ritm şi conducere amenităţoare de viaţă (atropină sau izoproterenol în caz de bradiaritmii; sulfat de magneziu, lidocaină sau fenitoină în caz de tahiaritmii), se administrează, ca antidot neutralizant, anticorpi specifici antidigoxină (fragmente Fab).

BENZODIAZEPINE. Benzodiazepinele îşi exercită efectele prin interacţiunea cu receptorii activaţi direct de GABA de la nivelul sinapselor neuroinhibitorii. Benzodiazepinele nu stimulează direct receptorii $GABA_A$ ci potenţează acţiunea GABA la acest nivel (cresc fluxul ionic, la nivelul canalelor pentru Cl^- generat de activarea receptorilor $GABA_A$). Benzodiazepinele pot avea durată de acţiune foarte scurtă (estazolam, midazolam, temazepam, triazolam), scurtă (alprozalam, lorazepam, oxazepam) sau prelungită (diazepam, clordiazepoxid, clonazepam, flurazepam).

- ***Toxidromul benzodiazepinic*** este reprezentat de sedare, somnolenţă, diplopie, disartrie, ataxie, deprimare intelectuală, comă de intensitate medie. Coma şi depresia respiratorie sunt rare şi pot apărea mai ales în cazul agenţilor cu acţiune foarte scurtă; în cazul asocierii cu alte medicamente deprimante centrale sau alcool se poate instala coma profundă.

  Tratamentul constă în susţinerea funcţiilor vitale, decontaminarea internă în cazul ingestiei (emeză, lavaj gastric, cărbune activat, purgativ osmotic) şi administrarea antidotului specific (flumazenil).

PARACETAMOL. Toxicitatea sa este explicată de geneza (în anumite circumstanţe) de cantităţi excesive, sub acţiunea sistemului enzimatic mixt microzomal hepatic, a unui intermediar metabolic foarte toxic – N-acetil p-benzochinonimina. La doze terapeutice, conversia acetaminofenului se realizează în principal la metaboliţi netoxici (prin sulfat- şi glucuronoconjugare); cantităţile mici de metabolit toxic reacţionează cu glutationul, formându-se derivaţi cisteinici şi mercapturici, netoxici, eliminaţi renal (vezi figura nr. 1, biotransformarea la metaboliţi netoxici este marcată cu săgeţi albe, iar căile "toxice" cu săgeţi negre).

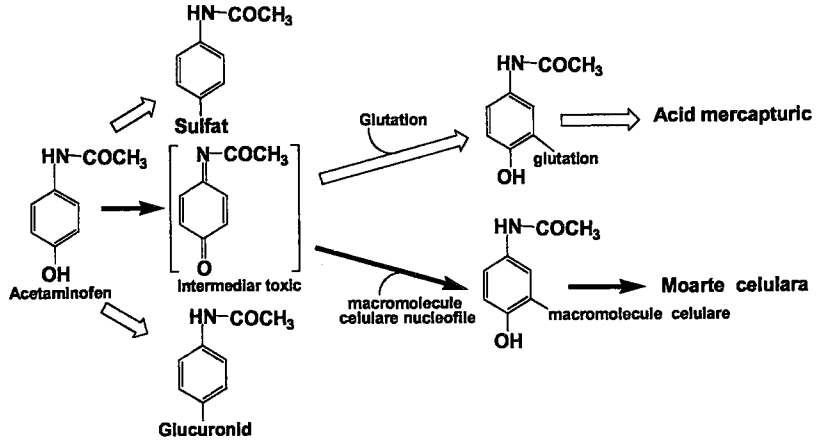


Fig. XXII.1. Căile metabolice ale paracetamolului (acetaminofen)

Supradoza de acetaminofen implică geneza în exces de N-acetil p-benzochinonimină, iar când depozitele de glutation scad sub 30%, acest metabolit foarte electrofil se leagă covalent de macromoleculele nucleofile hepatocitare (enzime şi proteine tiolice cu funcţii cheie în metabolismul celular), rezultând disfuncţii majore enzimatice şi moarte celulară. Supradozarea acută a paracetamolului este urmată frecvent de efecte nocive redutabile (concentraţie plasmatică mai mare de 0,3 mg/ml la 4 ore de la ingestie): necroză hepatică centrolobulară şi mai rar necroză tubulară renală şi comă hipoglicemică. Toxicitatea paracetamolului este favorizată de vârsta mică, deficitele nutriţionale, alcoolism, boli hepatice, asocierea de medicamente inductoare ale citocromului P450 (izoniazidă, rifampicină, fenitoină, carbamazepină, barbiturice) sau toxice hepatice (izoniazidă, tetraciclină, acid valproic, salicilaţi, halotan).

- ***Toxidromul determinat de paracetamol*** cuprinde obişnuit 4 stadii în funcţie de timpul scurs de la ingestie: stadiul iniţial (0-24 ore) cu anorexie, greaţă, vărsături, letargie, diaforeză (pot persista mai mult de 6 zile); stadiul intermediar (24-48 ore) de aparentă sănătate, dar cu teste hepatice modificate (transaminaze crescute); stadiul hepatic (3-4 zile) cu vărsături, confuzie, letargie, comă, icter, hemoragie, insuficienţă hepatică acută; stadiul de remisiune (6 zile) în care testele funcţionale hepatice se normalizează iar tabloul clinic se ameliorează.
  Tratamentul cuprinde măsuri de evaluare şi susţinere a funcţiilor vitale, decontaminare internă (emeză, lavaj gastric, cărbune activat, purgative osmotice), accelerarea eliminării toxicului (hemodializă, hemoperfuzie, plasmafereză), tratamentul sângerărilor (fitomenadionă), al edemului cerebral (manitol, dexametazonă, furosemid). Ca antidot specific metionina sau N-acetilcisteina. În lipsa tratamentului antidotic creşte inacceptabil riscul de insuficienţă hepatică acută gravă.

IZONIAZIDĂ. Izoniazida, medicament antituberculos major, poate produce intoxicaţii acute prin supradozare, cu posibilă evoluţie letală. Dozele toxice determină: inactivarea enzimelor pentru care piridoxal fosfatul este cofactor, prin competiţie directă cu acesta; inhibarea competitivă a piridoxinkinazei de către hidrazonă, metabolit toxic al izoniazidei; inhibarea conversiei lactatului la piruvat prin blocarea NAD. Convulsiile datorate izoniazidei se explică prin scăderea sintezei GABA, neurotransmiţător SNC cu rol inhibitor (este afectată activitatea decarboxilazei acidului glutamic care mediază această sinteză). Toxicitatea izoniazidei este favorizată de următoarele circumstanţe: alcoolism, asocierea fenobarbitalului sau rifampicinei, vârsta înaintată. Concentraţii serice mai mari de 0,4 mg/dl anunţă o evoluţie severă.

- ***Toxidromul determinat de izoniazidă*** este caracterizat de o perioadă prodromală (anorexie, greaţă, vărsături, disconfort abdominal) după care apar tulburări neurologice (letargie, ataxie, hiperreflexie, convulsii generalizate, depresie respiratorie, comă), cardiovasculare (tahicardie, hipotensiune arterială, cianoză, colaps), oculare (midriază, fotofobie, nistagmus), acidoză metabolică cu hiatus anionic şi osmolal (nu se produce dacă sunt stăpânite convulsiile) precum şi hiperglicemie, hipertransaminazemie, glicozurie, acetonurie, albuminurie. Triada: convulsii refractare la doze uzuale de anticonvulsivante, acidoza metabolică refractară la doze uzuale de bicarbonat şi comă este foarte sugestivă pentru intoxicaţia acută cu izoniazidă.
  Tratamentul este axat pe combaterea convulsiilor (diazepam, piridoxină) şi acidozei (bicarbonat) şi asociază următoarele măsuri: evaluare şi susţinere a funcţiilor vitale, decontaminare internă (lavaj gastric, cărbune activat, purgativ osmotic), accelerarea eliminării toxicului (he-moperfuzie, plasmafereză). Antidot specific: piridoxina. Diazepamul acţionează sin-ergic cu piridoxina în combaterea convulsiilor.

FIER. Intoxicaţia acută cu medicamente conţinând fier ionic are o frecvenţă crescută la copii. Fierul are efecte corozive la nivelul mucoasei gastro-intestinale, este toxic hepatic şi renal; afectarea vasculară (creşterea permeabilităţii, pierderea tonusului postarteriolar şi venos) determină hipoperfuzie tisulară şi hipovolemie cu acidoză metabolică şi disfuncţie miocardică. Sideremia mai mare de 0,5 mg/dl este potenţial letală.

- ***Toxidromul din intoxicaţia cu fier ionic*** evoluează în 4 stadii: stadiu iniţial (debut la 1-2 ore postingestie) cu vărsături, diaree, dureri abdominale, gastrită hemoragică, paloare, tahicardie, letargie, comă; stadiu de latenţă (până la 12-24 ore postingestie) cu ameliorare aparentă a stării bolnavului; stadiu de recurenţă şi agravare (12-48 ore postingestie) cu simptome de afectare multisistemică: digestivă (perforaţie, hematemeză, melenă), cardiovasculară (colaps, cianoză, edem pulmonar acut), SNC (letargie, convulsii, comă), hepato-renală (insuficienţă cu coagulopatii, hipoglicemie), acidoză metabolică; stadiu tardiv (4-6 săptămâni) – cicatrici gastrice, stenoză pilorică.
  Tratamentul intoxicaţiei cuprinde măsuri de decontaminare internă (în absenţa hemoragiei), administrarea de soluţii macromoleculare, dopamină, dobutamină (în caz de hipotensiune arterială), diazepam (controlul convulsiilor). Antidot specific: deferoxamina.

METILXANTINE (teofilină, aminofilină, cafeină, teobromină). Teofilina produce eliberarea catecolaminelor endogene şi prelungeşte efectele lor deoarece, prin inhibarea fosfodiesterazelor, determină acumulare intracelulară de AMPc şi GMPc. Toxicitatea este favorizată de administrarea concomitentă de cimetidină, eritromicină, chinolone, de afectarea funcţiei hepatice şi de insuficienţa cardiacă congestivă.

- ***Toxidromul determinat de teofilină*** cuprinde obişnuit: greaţă, vărsături, iritabilitate, tahipnee, tahicardie, tremor iar în intoxicaţii severe: convulsii tonico-clonice (adesea rezistente la tratament), rabdomioliză, hipotensiune, depresie respiratorie, tahiaritmii ventriculare şi atriale, anomalii metabolice (acidoză metabolică, hipopotasemie, hipocalcemie, hipofosfatemie).

Tratamentul urmează principiile terapeutice ale intoxicațiilor: decontaminare gastro-intestinală (cărbune activat seriat), hemodializă sau hemoperfuzie (în cazul concentrației serice mai mare de 100 mg/l), pentru tahicardia extremă – propranolol sau esmolol, hipotensiune – expansiune volemică, convulsii – benzodiazepine și barbiturice, tahiaritmii ventriculare – propranolol.

SIMPATOMIMETICE BETA-ADRENERGICE. Agoniștii selectivi ai receptorilor beta-2 adrenergici (metaproterenol, terbutalina, salbutamol, fenoterol, formoterol și altele) sunt utilizați în tratamentul astmului, Această selectivitate nu este absolută, la doze mari fiind activați și receptorii beta-1. Izoproterenolul este agonist neselectiv al receptorilor beta-adrenergici. Dozele mari administrate oral, parenteral și, mai frecvent, inhalator pot determina – în special la cei cu coronaropatii, aritmii cardiace preexistente sau în tratament cu IMAO, digitalice, diuretice – manifestări cardiace grave (tahicardie, aritmii, posibil ischemie miocardică) care să necesite tratament antiaritmic cu propranolol și esmolol.

ANTICOAGULANTE. *HEPARINA* este un glicozaminoglican (în organism se găsește în granulele mastocitelor) care crește activitatea antitrombinei III de câteva sute de ori, fapt ce determină reducerea rapidă a generării trombinei și a formării fibrinei. Efectele toxice determinate de supradozare sunt reprezentate de hemoragie și prelungirea timpului de coagulare. Rareori, după 5-10 zile de administrare, apare trombocitopenie mediată imun (cauză de trombembolism venos și tromboză arterială cu ischemie la nivelul membrelor, infarct miocardic, accidente vasculare cerebrale) însoțită uneori de necroză bilaterală a glandelor suprarenale, alterarea funcției hepatice cu hiperbilirubinemie și creșterea fosfatazei alcaline.

ANTICOAGULANTE ORALE (dicumarol, acenocumarol, fenindionă, difenadionă, warfarină) blochează epoxidreductaza membranară hepatică implicată în reducerea epoxizilor vitaminei K (formați în procesul sintezei factorilor coagulării II, VII, IX, X, proteine C și S). Astfel, este inhibată refacerea rezervelor de vitamină K și se instalează o stare asemănătoare cu deficitul de vitamină K, cu afectarea sintezei factorilor coagulării menționați. Efectele se instalează lent și durează mult timp. Alte efecte toxice în afara hemoragiei și scăderii timpului de protrombină sunt rare, apar după tratament de durată și includ: necroza cutanată hemoragică; sindromul degetelor albastre de la picioare (warfarina); afectare cardiacă, renală și hepatică gravă (fenindiona); agranulocitoză, paralizia acomodării oculare, fetotoxicitate.

- ***Toxidromul determinat de anticoagulante*** are ca principal simptom hemoragia, care se poate prezenta ca hemoptizie, hematemeză, hematurie, melenă, hemartroze, hematoame, hemoragii în diferite organe, elemente purpurice tegumentare. Gravitatea sângerării este determinată de: supradoză (accidentală sau voluntară), utilizarea altor medicamente care interferă hemostaza (antiagregante plachetare), prezența unor cauze suplimentare de sângerare (intervenții chirurgicale, ulcer, traumatisme, disfuncții plachetare), intensitatea și durata tratamentului anticoagulant.

  Tratamentul constă în întreruperea administrării anticoagulantului, administrare de plasmă sau sânge proaspăt în cazurile cu hemoragii grave. Antidoturile folosite sunt: sulfatul de protamină (pentru supradoza de heparină) și vitamina K (pentru anticoagulantele orale).

HIPOGLICEMIANTE. *INSULINA*, principalul hormon responsabil de homeostazia glucozei, scade nivelul glicemiei prin: inhibiția sintezei hepatice de glucoză (stimulează formarea glicogenului hepatic, inhibă neoglucogeneza), facilitarea transportului și utilizării intracelulare a glucozei. Aceste efecte justifică utilizarea în tratamentului diabetului zaharat. Hipoglicemia semnificativă, consecutivă administrării de insulină, este consecința supradozajului, necorelării momentului administrării cu aportul de hrană, asocierii unor factori care cresc sensibilitatea la insulină (insuficiență suprarenală, pituitară) sau determină hipoglicemie (consum de alcool, tratament cu beta-blocante, salicilați), creșterii preluării non-insulindependente a glucozei de către țesuturi (activitate fizică).

AGENȚII HIPOGLICEMIANȚI ORALI (în special derivați de sulfoniluree de generația I – tolbutamid, clorpropamid, tolazamid, acetohexamid, și mai puțin cei de generația a II-a – gliburid, glipizid, gliclazid, glimepirid, glibonurid), utilizați în special în tratamentul diabetului zaharat tip II, pot determina hipoglicemie manifestă și comă, mai ales dacă există insuficiență hepatică, insuficiență renală severă sau se asociază medicamente care le potențează acțiunea (alte sulfonamide, clofibrat, dicumarol, salicilați, fenilbutazonă). Alte efecte toxice: icter colestatic, agranulocitoză, anemie aplastică și/sau hemolitică (apar în administrare cronică). Acțiunea hipoglicemiantă a derivaților de sulfoniluree este datorată stimulării secreției de insulină din celulele beta-pancreatice, scăderii clearance-ului hepatic al hormonului, stimulării eliberării de somatostatină și inhibării ușoare a secreției de glucagon. Efectele sunt inițiate de blocarea canalelor de K^+ ATP-dependente, cu scăderea conductanței acestor canale, depolarizare membranară și influx de Ca^{2+} prin canalele de calciu voltaj-dependente.

- ***Toxidromul determinat de hipoglicemiante*** este consecința hipoglicemiei, severitatea simptomelor fiind corelată, în general, cu nivelul glicemiei; primii afectați sunt centrii nervoși subcorticali. La glicemie între 60-80 mg/dl apar primele manifestări: transpirații, senzație de foame, tremor, parestezii, palpitații, anxietate; sub aceste valori apar simptome evidente ale afectării SNC: vertij, dificultate de concentrare, confuzie, somnolență, vedere încețoșată, pierderea conștienței urmată de convulsii și comă. Hipoglicemia insulinică ușoară sau moderată se tratează prin ingestia de glucoză; cea severă necesită tratament cu glucagon (i.v., i.m. sau s.c. – are efect rapid și tranzitoriu) și glucoză (i.v.). Din cauza timpului de înjumătățire lung al hipoglicemiantelor orale, tratamentul hipoglicemiei se face cel puțin 24-48 ore cu perfuzii i.v. de glucoză; pentru cazurile care nu răspund favorabil se poate asocia diazoxid.

ANTIFOLAȚI. Antagonistul tip al folaților este metotrexatul utilizat în tratamentul neoplasmelor, al artritei reumatoide, al psoriazisului. Alte medicamente care inhibă dihidrofolatreductaza sunt pentamidina, trimetoprimul, proguanilul și altele. Toxicitatea antifolaților este rezultatul inhibării dihidrofolatreductazei (enzimă care mediază transformarea dihidrofolatului la tetrahidrofolat) cu următoarele consecințe: depleția parțială a tetrahidrofolatului, cofactor implicat în conversia homocisteinei la metionină, a serinei în glicină, în metabolismul histidinei, sinteza purinelor și timidilatului (precursori ai acizilor nucleici); inhibiția directă a enzimelor folat dependente (implicate în procesele amintite anterior) de către dihidrofolat-poliglutamatul care se acumulează. Procesul de diviziune al celulelor este profund alterat, cele mai afectate fiind măduva osoasă și epiteliul intestinal (care au cea mai rapidă rată de diviziune).

- ***Toxidromul determinat de antifolați*** cuprinde: leucopenie, trombopenie, hemoragii, ulcerații ale mucoasei digestive. În timp se dezvoltă anemie megaloblastică. Administrarea cronică a metotrexatului este însoțită de pneumonită și fibroză hepatică. Leucovorinul este utilizat pentru contracararea efectelor toxice ale dozelor mari de metotrexat și ca antidot în cazul intoxicațiilor cu antifolați.

PARASIMPATOMIMETICE. Acționează prin stimularea directă a receptorilor colinergici muscarinici sau indirect, prin blocarea acetilcolinesterazei și acumularea consecutivă de acetilcolină la nivelul receptorilor colinergici, cu stimularea excesivă a acestora.

- ***Toxidromul colinergic muscarinic*** este determinat de supradozajul agoniștilor muscarinici (pilocarpină, metacolină) și cuprinde următoarele manifestări clinice: lăcrimare, sialoree, hipersecreție bronșică, bronhospasm, laringospasm, mioză, vărsături, diaree, colici abdominale, hipotensiune, bradicardie până la colaps.
- ***Toxidromul colinergic nicotinic*** se asociază la manifestările clinice deja menționate în cazul supradozajului anticolinesterazicelor (neostigmină, fizostigmină, piridostigmină) și cuprinde: slăbiciune musculară, fibrilații și crampe musculare, tahicardie, hipertensiune, iar în faze avansate – paralizia musculaturii striate. Atropina antagonizează efectele muscarinice, fiind fără efect asupra fenomenelor nicotinice. Epinefrina este utilă în cazul efectelor severe cardiovasculare și bronhoconstrictoare.

ALCALOIZI NATURALI DE ERGOT ŞI DERIVAŢI SINTETICI. Ergotismul desemnează intoxicaţia cu alcaloizi naturali de ergot sau derivaţi sintetici ai acestora. Aceştia sunt agonişti parţiali sau antagonişti ai receptorilor alfa-adrenergici, serotoninergici şi dopaminergici. Efectele toxice redutabile sunt datorate stimulării directe a musculaturii netede vasculare, mai pronunţată la nivel postcapilar decât precapilar.

- ***Toxidromul asociat ergotismului*** cuprinde: hipertensiune arterială (produsă prin vasoconstricţie periferică), dureri precordiale sugestive pentru angină pectorală (vasoconstricţie şi spasm coronar), bradicardie (reducerea tonusului simpatic, depresie miocardică directă). Vasoconstricţia excesivă poate determina insuficienţă vasculară, ischemie miocardică, gangrena extremităţilor. În cazuri severe este necesară vasodilataţie promptă care se obţine cu nitroprusiat de sodiu.

CURARIZANTELE ANTIDEPOLARIZANTE (d-tubocurarina, galamina, pancuronium, atracurium, alcuronium, vecuronium, pipecuronium şi altele), utilizate în special pentru obţinerea relaxării musculare în cazul intervenţiilor chirurgicale importante, blochează competitiv receptorii N_M de la nivelul plăcii neuromusculare determinând paralizie musculară.

- ***Toxidromul determinat de curarizantele antidepolarizante*** este consecinţa supradozajului şi constă în paralizia succesivă a muşchilor striaţi, începând cu extremitatea cefalică, continuând cu muşchii membrelor, ultimii afectaţi fiind muşchii respiratori (intercostali, diafragm). Tratamentul constă în respiraţie artificială sub presiune, aspiraţia secreţiilor bronşice, administrarea de neostigmină (antidot specific), simpatomimetice pentru hipotensiune, atropină pentru contracararea stimulării muscarinice.

METHEMOGLOBINIZANTE. Methemoglobinemia este rezultatul oxidării fierului feros (Fe^{2+}) la fier feric (Fe^{3+}) la nivelul hemoglobinei, ca urmare a acţiunii următoarelor medicamente: anestezice locale (benzocaină, lidocaină, prilocaină), antimalarice (clorochină, primachină), dapsonă, acid p-aminosalicilic, sulfonamide.

Methemoglobina formată nu poate transporta oxigen şi inhibă disocierea oxihemoglobinei rămase. În consecinţă, scade transportul şi eliberarea oxigenului către ţesuturi cu hipoxie celulară, metabolism anaerob, acidoză lactică. Când mecanismele fiziologice de reducere a methemoglobinei la oxihemoglobină (dependente de intervenţia NADH-methemoglobinreductazei, a NADPH- methemoglobinreductazei, a acidului ascorbic şi a agenţilor cu grupări sulfhidril-glutation redus) sunt depăşite, apar manifestări clinice în funcţie de nivelul methemoglobinemei.

- ***Toxidromul determinat de methemoglobinizante*** cuprinde: cianoză (nivelul methemoglobinemiei este mai mare de 15%); cefalee, tahicardie, fatigabilitate (nivel cuprins între 20-30%); dispnee, bradicardie, aritmii cardiace, hipoxie, acidoză, convulsii, comă (nivel mai mare de 45%). La acestea se adaugă anemia hemolitică. În cazul unei methemoglobinemii peste 70% decesul este rapid. Cianoza este refractară la oxigenoterapie. Antidot specific: albastru de metilen (clorura de metiltionină).

2. PRINCIPII GENERALE DE TRATAMENT

Conduita terapeutică şi prognosticul intoxicaţiei depind de tipul toxicului, calea de pătrundere, cantitatea pătrunsă în organism, timpul scurs de la expunere, severitatea intoxicaţiei.

Obiectivele terapeutice sunt: susţinerea funcţiilor vitale, decontaminarea, creşterea eliminării toxicului, administrarea antidoturilor specifice şi prevenirea unor noi expuneri.

➢ *Susţinerea funcţiilor vitale* este un obiectiv esenţial ce cuprinde stabilizarea iniţială – realizată prin menţinerea permeabilităţii căilor respiratorii, oxigenare/ventilaţie; echilibrare hemodinamică, tratamentul aritmiilor; susţinerea generală a SNC – şi reechilibrarea complexă funcţională, atât prin corectarea anomaliilor hidroelectrolitice, acidobazice, termice şi metabolice, cât şi prin prevenirea/tratarea complicaţiilor secundare.

➢ *Decontaminarea* (externă sau internă) urmăreşte îndepărtarea toxicului de pe suprafeţele de absorbţie. Decontaminarea externă nu are aplicabilitate în cazul intoxicaţiilor medicamentoase. Decontaminarea internă (gastro-intestinală) se face prin:

- inducerea emezei (optim în 1-2 ore de la ingestie, la pacienţii conştienţi) cu sirop de ipeca (30 ml), apă caldă sărată, detergent lichid (30 ml), stimularea mecanică a faringelui posterior; este contraindicată la sugari, comatoşi, în cazul ingestiei de substanţe corozive, hidrocarburi volatile;
- spălătură gastrică (optim în primele 1-2 ore de la ingestie, în caz de convulsii, comă) cu ser fiziologic sau apă, pe sondă nazo-gastrică; poate înlătura maxim 30% din toxicul ingerat; este contraindicată în cazul ingestiei de substanţe corozive sau în caz de hemoragie digestivă;
- administrarea de cărbune activat (eficacitate maximă în prima oră de la ingestia toxicului);
- administrarea de purgative osmotice: sulfat de magneziu (15-20 g), citrat de magneziu (20-30 g în soluţie 10%), sorbitol (240 ml 20%), manitol (200 ml 20%);
- irigarea totală a intestinului (când eficienţa cărbunelui activat este redusă) cu volume mari de lichide izoosmotice; prezintă avantajul eliminării toxicului din întreg tubul digestiv.

➢ *Creşterea eliminării toxicului* se realizează prin forţarea diurezei (cu sau fără modificarea pH-ului plasmatic şi urinar) sau/şi eliminarea extracorporeală a toxicului.

Forţarea diurezei cu sau fără modificarea pH-ului plasmatic şi urinar are la bază principiul că excreţia toxicului este mărită de creşterea ratei filtratului glomerular (diureza apoasă), încărcarea osmotică previne reabsorbţia la nivelul tubilor proximali, ansei Henle şi tubilor distali renali (diureza osmotică), creşterea gradului de ionizare în ultrafiltratul renal favorizează excreţia toxicului (diureza alcalină pentru acizii slabi, diureza acidă pentru baze slabe). Metoda este eficientă în cazul substanţelor electroliţi slabi care ionizează relativ uşor la pH acid sau alcalin, distribuite preponderent extracelular, legate de proteinele plasmatice în proporţie redusă şi eliminate nemodificate în proporţie mare pe cale urinară. Pentru alcalinizarea urinei (pH urinar 7,5-8) se utilizează bicarbonat de sodiu 1-2 mEq/kg sau THAM 0,5 ml/kg perfuzie i.v., iar pentru acidifiere (pH 5,5-6) – clorură de amoniu 75 mg/kg p.o. divizat în 4 prize sau i.v. soluţie 2% sau acid clorhidric 0,1M în doză de 0,2 mEq/kg/oră. Eliminarea extracorporeală a toxicului cuprinde următoarele metode:

- dializa peritoneală, indicată la copilul mic şi la sugar;
- hemodializa, eficientă dacă toxicul este hidrosolubil, are volum de distribuţie mic (sub 1 l/kg), este legat de proteinele plasmatice în proporţie redusă, are masa moleculară mică (sub 500); indicată în intoxicaţiile grave cu salicilaţi, fenobarbital, litiu, teofilină, glutetimidă, pentobarbital, digitoxin, bromuri;
- hemoperfuzia, ce presupune pasajul sângelui printr-un cartuş filtrant ce conţine cărbune activat şi/sau răşini acoperite cu diverşi polimeri; indicată în intoxicaţiile severe cu barbiturice cu durată scurtă de acţiune, sedativ-hipnotice nebarbiturice, disopiramidă, fenitoin, cloramfenicol;
- plasmafereza ce implică îndepărtarea totală a plasmei cu reintroducerea componentei celulare în circulaţia pacientului; indicată pentru înlăturarea toxicelor legate semnificativ de albuminele plasmatice, cu volum redus de distribuţie şi nedializabile;
- exsanguinotransfuzia, eficientă în intoxicaţiile grave cu methemoglobinizante şi hemolizante; are aplicabilitate limitată de riscul reacţiei posttransfuzionale;

- administrarea repetată, la 4-6 ore, de cărbune activat („dializă gastro-intestinală" datorită efectului de „exsorbţie enterocapilară" pe care acesta îl exercită; se adaugă întreruperea circulaţiei enterohepatice a unor toxice);
- oxigenoterapia hiperbarică.

➢ *Administrarea de antidoturi* bazată pe identificarea toxidromului, cunoaşterea etiologiei intoxicaţiei, aprecierea momentului expunerii şi a cantităţii de toxic pătrunsă în organism.

3. ANTIDOTURI

Antidoturile sunt substanţe care diminuează sau anulează geneza şi/sau intensitatea efectelor toxice, ca rezultat al intervenţiei la anumite niveluri ale etapei toxicocinetice şi/sau toxicodinamice. Antidoturile trebuie: să acţioneze specific asupra unui complex celular funcţional, să aibă activitate intrinsecă ridicată, să nu determine efecte adverse impotante, efectul antidotic să persiste o perioadă de timp cunoscută, să nu elibereze prin metabolizare compuşi activi toxici. Numărul antidoturilor care întrunesc aceste caracteristici este redus, astfel că numai 2-5% din intoxicaţii beneficiază de tratament antidotic. În tabelul nr. XXII. 1 sunt prezentate mecanismul de acţiune şi indicaţia clinică a unor antidoturi utilizate în intoxicaţiile acute medicamentoase.

TABELUL XXII. 1

Antidoturi utilizate în intoxicaţiile acute medicamentoase - mecanism de acţiune şi indicaţie clinică

Mecanism de acţiune	*Exemple*	*Indicaţie clinică (intoxicaţie cu)*
Antagonism competitiv la nivelul receptorului	Naloxona (R. opioizi)	Opiacee
	Flumazenil (R. $GABA_A$)	Benzodiazepine
	Izoproterenol, prenalterol (R. beta)	Beta-blocante
Antagonism necompetitiv (funcţional)	Glucagon	Beta-blocante
Chimic: precipitare	Deferoxamină	Fe
reducere	Albastru de metilen	Methemoglobinemie
electrostatic	Protamină	Heparină
Fizico-chimic: adsorbţie	Cărbune activat	Toxice adsorbabile (digitalice, salicilaţi, etc)
Neutralizare tip antigen-anticorp	Anticorpi specifici anti-digoxină	Digoxină
Compensarea deficitului endogen	Donori de grupări tiolice (metionină, acetilcisteină)	Paracetamol
	Glucoză	Hipoglicemiante

3.1. CLASIFICARE

În raport cu urgenţa utilizării lor se disting:
A) antidoturi disponibile imediat (30 minute),
B) antidoturi disponibile în 2 ore,
C) antidoturi disponibile în 6 ore.

În raport cu eficienţa clinică se cunosc:
a) antidoturi cu eficienţă bine demonstrată;
b) antidoturi larg folosite, dar care necesită cercetări suplimentare pentru stabilirea eficienţei şi indicaţiilor;
c) antidoturi cu eficienţă discutabilă.

În raport cu mecanismul de acţiune se disting:
- antidoturi specifice, care fie neutralizează toxicul prin interacţiune directă, fie acţionează primar specific la nivelul unor macromolecule receptoare, interferând, uneori până la anulare, geneza efectelor toxice, fie compensează deficitele endogene rezultate ca urmare a acţiunii toxicului;
- antidoturi nespecifice, care acţionează prin mecanisme de natură fizică sau fizico-chimică.

Utilizarea antidoturilor specifice necesită cunoaşterea etiologiei intoxicaţiei.

3.2. ANTIDOTURI SPECIFICE

N-ACETILCISTEINĂ

Proprietăţi fizico-chimice. Este derivatul N-acetil al L-cisteinei; solubil în apă (soluţia are miros de hidrogen sulfurat şi este uşor oxidabilă).

Farmacodinamie. Sursă de L-cisteină, precursor al glutationului cu rol major în procesele redox metabolice hepatice. Acţionează intracelular ca substituent sau regenerator de glutation; are activitate antioxidantă proprie. În consecinţă, previne acumularea de intermediari toxici şi oxidarea proteinelor, protejează membranele celulare contra peroxidării lipidice.

Farmacocinetică. După administrare orală este absorbită rapid gastro-intestinal, metabolizată intensiv la primul pasaj hepatic la N,N-diacetilcisteină şi L-cisteină; L-cisteina este transformată mai departe la glutation, sulfat şi taurină; eliminare renală sub formă de sulfaţi, mici cantităţi de taurină şi sub formă neschimbată. Concentraţia plasmatică maximă se realizează în 30-60 minute. După administrare i.v. T1/2 este de aproximativ 6 ore.

Farmacotoxicologie. După administrarea i.v. pot apărea reacţii anafilactoide: trombocitopenie, rush, tahicardie, dureri toracice, febră, hipotensiune, angioedem, bronhospasm (datorate probabil eliberării de histamină prin mecanism neimunologic); acestea nu apar după administrare p.o. Rareori sulfhemoglobinemie.

Farmacoterapie. Intoxicaţii cu paracetamol, tetraclorură de carbon.

Farmacografie. Administrare p.o.: 140 mg/kg doză de încărcare (diluat la 5%), apoi 70 mg/kg la 4 ore, până la 17 doze în cazuri grave. Pentru cazurile de administrare tardivă (mai mult de 16 ore) de la ingestia de paracetamol, acest protocol poate fi mai eficient decât cel i.v.

Administrare i.v.:
- 150 mg/kg în 200 ml glucoză 5% în 15 minute, apoi 50 mg/kg în 500 ml glucoză 5% în 4 ore şi 100 mg/kg în 1000 ml glucoză 5% în următoarele 16 ore (doza totală 300 mg/kg în 20 de ore) – regimul este eficace dacă este început în primele 8 ore de la ingestia paracetamolului;
- 140 mg/kg în soluţie glucoză 5% într-o oră, urmate de o serie de 12 doze de 70 mg/kg în soluţie glucoză 5%, fiecare administate într-o oră şi spaţiate la 4 ore interval (doza totală 980 mg/kg în 48 de ore); e recomandat în primele 10-24 de ore de la ingestia paracetamolului.

Farmacoepidemiologie. *CI*: hipersensibilitate cunoscută la acetilcisteină. *Precauţii*: insuficienţă renală, respiratorie, vârstnici; trebuie utilizate numai dispozitive din sticlă, materiale plastice, aluminiu, crom, oţel (acetilcisteina reacţionează cu fierul, cuprul, cauciucul); nu se administrează p.o. concomitent cu cărbunele activat; la astmatici este necesară asocierea de bronhodilatatoare. *Interacţiuni*: nu se asociază cu eritromicină, tetracicline, toleandromicină.

ANTICORPI SPECIFICI ANTI-DIGOXINĂ

Sunt obţinuţi prin prelucrarea anticorpilor specifici antidigoxină din serul oilor imunizate.

Farmacodinamie. Fragmentele Fab antidigoxină formează complexe Ag-Ac (digoxina se comportă ca o haptenă) netoxice, eliminate renal şi astfel digoxina devine indisponibilă pentru sediile sale de acţiune. Cum fragmentele Fab au afinitate mai mare pentru digoxină decât Na^+/K^+ ATP-aza membranară, se manifestă competiţia pentru substrat având ca rezultat mobilizarea digoxinei de la locurile de acţiune şi formarea complexelor menţionate anterior. Digoxina serică scade rapid la nivele nedetectabile, ritmul cardiac se normalizează în 15-30 minute.

Farmacocinetică. Complexele anticorp Fab-digoxină sunt eliminate renal; în caz de insuficienţă renală pot persista zile-săptămâni.

Farmacotoxicologie. Determină scăderea debitului cardiac, deprimare cardiacă (la cei pentru care efectul inotrop al digitalicelor este esenţial pentru funcţia cardiacă), hipopotasemie, posibile reacţii alergice.

Farmacoterapie. Intoxicaţii cu digoxin sau digitoxin în următoarele circumstanţe: tahiaritmii ameninţătoare de viaţă; bradicardie, bloc AV grad II-III care nu răspunde la atropină; instabilitate hemodinamică; ingestia de doze foarte mari (peste 0,3 mg/kg la copil, 10 mg la adult); hiperpotasemie mai mare de 5 mEq/l. Intoxicaţii cu lanatozid C.

Farmacografie. Doza estimativă (mg) în intoxicaţia acută cu digoxină este $D_{Fab} = M_{Fab} \times (m_d \times Bd) / M_d$, unde M_{Fab} = masa moleculară a anticorpilor specifici anti-digoxină, m_d = doza de digoxină ingerată (mg), Bd = biodisponibilitatea medie pentru preparatele orale (%), M_d = masa moleculară a digoxinei. În general, pentru preparatele pentru care 40 mg neutralizează 0,6 mg digoxină, se folosesc în intoxicaţia acută 200-400 mg i.v. în 30 minute (sau bolus în caz de stop cardiac), iar în intoxicaţia cronică 40-80 mg perfuzie i.v. Dozele se pot repeta la nevoie.

Farmacoepidemiologie. *Precauţii*: dozele calculate pot fi mai mari decât cele necesare datorită necunoaşterii exacte a cantităţii de digoxină ingerată sau măsurilor de decontaminare internă (cărbune activat, colestiramină) care pot scădea cu până la 60% cantitatea de toxic absorbită; la pacienţii cu rezervă cardiacă redusă pentru care tratamentul digitalic este indispensabil; dacă s-a administrat antidotul în antecedente; în caz de istoric de alergie la proteinele de oaie.

ATROPINĂ

Proprietăţi fizico-chimice. Sulfatul de atropină este o substanţă cristalizată, inodoră, cu gust amar, foarte uşor solubilă în apă, uşor solubilă în alcool, practic insolubilă în cloroform şi eter. Atropina este un ester format între un acid aromatic (acidul tropic) şi o bază organică complexă (tropină). Esenţiale pentru acţiunea antimuscarinică sunt legătura de tip ester între tropină şi acidul tropic şi gruparea hidroxil liberă de la nivelul grupării acil. Legarea de receptorii muscarinici se realizează prin cuplarea azotului terţiar al atropinei cu acidul aspartic din porţiunea N-terminală a celui de-al treilea helix transmembranar al receptorului (mecanism probabil).

Farmacodinamie. Atropina blochează toate subtipurile de receptori colinergici muscarinici postsinaptici de la nivelul muşchilor netezi, miocardului, celulelor glandulare, ganglionilor periferici. Receptorii de la nivelul SNC sunt acţionaţi numai la doze mari sau toxice (traversează greu bariera hematoencefalică). Este un antagonist competitiv al acetilcolinei, împiedicându-i efectele muscarinice.

Aparat digestiv: scăderea secreţiilor salivare, uscăciunea gurii, sete, greutate în deglutiţie (apar adesea înaintea acţiunii asupra musculaturii netede intestinale). Dozele terapeutice influenţează slab secreţia gastrică (numai faza cefalică). Dozele mari de atropină pot reduce secreţia gastrică de HCl din perioadele interdigestive (acţiunea este mai slabă la bolnavii cu ulcer gastro-duodenal). Diminuă (nu suprimă) secreţia gastrică stimulată prin histamină, alcool sau cafeină. Inhibă peristaltismul intestinal (tonusul, amplitudinea şi frecvenţa). Are efect antispastic moderat asupra veziculei şi căilor biliare. Asupra spasmului căilor biliare produs prin morfină are efect mai slab decât al teofilinei şi nitriţilor.

Aparat respirator: scade secreţia glandulară; relaxează musculatura bronhiilor, crescând volumul de aer rezidual, mai intens când există o bronhoconstricţie produsă de parasimpatomimetice şi mai slabă când contracţia bronşică este provocată de histamină.

Aparat circulator: efectele sunt diferite, funcţie de doză şi de tonusul vegetativ; la doze mici produce bradicardie şi hipotensiune uşoară prin stimularea centrului vagal bulbar (la cei cu tonus vagal normal); la persoane cu tonus vagal crescut poate produce tahicardie şi uşoară hipertensiune (acţiune anticolinergică directă).

Aparat excretor: relaxează musculatura bazinetului, ureterelor, vezicii urinare; creşte tonusul sfincterului vezical. Nu influenţează semnificativ formarea urinei.

Ochi: efecte puternice asupra ochiului când este administrată în sacul conjunctival şi mai slabe pe cale orală sau parenterală. Produce dilatarea pupilei prin acţiune asupra receptorilor colinergici ai muşchiului circular al irisului (midriază pasivă).

SNC: la doze cuprinse între 0,5-1 mg determină o uşoară excitabilitate vagală prin stimularea centrilor nervoşi superiori; previne sau suprimă efectele excitante centrale ale unor anticolinesterazice (fizostigmina). La doze mari sau toxice se produce stimulare urmată de inhibiţie.

Farmacocinetică. Se absoarbe bine după administrare parenterală sau digestivă şi difuzează în toate ţesuturile şi organele; se leagă de proteinele plasmatice în proporţie de 14-22%; jumătate din doză este biotransformată în ficat în metaboliţi inactivi, prin hidroliza enzimatică la nivelul legăturii esterice, iar restul este excretată urinar în formă neschimbată; volum de distribuţie este aproximativ 2,1 l; clearance-ul este de 8 ml/min şi kg; T1/2 este 4 ore.

Farmacotoxicologie. Efectele toxice sunt cele determinate de parasimpatolitice (vezi sindromul anticolinergic), sunt dependente de doză (intoxicaţie sau supradozare), iar copii sunt mai susceptibili decât adulţii. Doza letală pentru adult este de aproximativ 80-100 mg, iar pentru copii de 10-20 mg.

Farmacoterapie. Intoxicaţii cu substanţe cu acţiune parasimpatomimetică (pilocarpină, metacolină, anticolinesterazice).

Farmacografie. 2-4 mg i.v. care se repetă la 10-15 minute, până la instalarea simpto-melor de atropinizare. Doza de 1 mg i.v. este folosită ca test diagnostic pentru intoxicaţia cu organofosforice.

Farmacoepidemiologie. *CI*: contraindicaţiile uzuale nu se aplică atunci când atropina trebuie folosită în situaţii care pun în pericol viaţa pacientului. *Interacţiuni*: asocierea cu alte anticolinergice (antidepresive triciclice, antihistaminice H1, sedative, antiparkinsoniene, anticolinergice centrale, disopiramidă, chinidină, mequitazină şi neuroleptice fenotiazinice) determină adiţia reacţiilor adverse de tip atropină. Diminuă acţiunea deprimantă respiratorie a morfinomimeticelor. Împiedică spasmul laringian care apare uneori după tiobarbiturice. *Incompatibilităţi*: sulfatul de atropină nu se administrează în amestec cu alte produse medicamentoase.

CLORURĂ DE METILTIONINĂ (Albastru de metilen)

Proprietăţi fizico-chimice. Este o pulbere cristalină, verde închis, cu luciu metalic, aproape inodoră, puţin solubilă în apă, greu solubilă în alcool diluat şi în cloroform, insolubilă în eter.

Farmacodinamie. Este un transportor de electroni al căii hexozomonofosfat. La nivel eritrocitar este redus la un leucoderivat care are capacitatea de a transfera electroni către methemoglobină (acceptor Fe^{3+}) cu formarea de hemoglobină (Fe^{2+}) şi albastru de metilen oxidat (acţionează ca un cofactor, mărind activitatea NADPH- methemoglobinreductazei); este refăcută funcţia de transportor de oxigen a hemoglobinei. În plus, este stimulant al metabolismului, excitant al centrilor respiratori, este hiperglicemiant, analgezic, antiseptic la nivelul căilor urinare.

Farmacocinetică. Biotransformat în leucoderivat, eliminat urinar lent (în 6 zile se elimină aproximativ 3/4 din cantitatea prezentă în sânge).

Farmacotoxicologie. Reacţiile adverse cuprind dispnee, nelinişte, tremor, cefalee; greaţă, vomă, hipersalivaţie; colorație albastră tranzitorie a tegumentelor, urinii şi fecalelor; doze mai mari de 7 mg/kg pot creşte methemoglobinemia. La cei cu deficit de G-6-PD determină hemoliză.

Farmacoterapie. Methemoglobinemie peste 20-30% (dacă se asociază anemie sau afectare cardiovasculară, chiar la valori mai mici decât cele menţionate).

Farmacografie. 1-4 mg/kg, uzual 2 mg/kg i.v. sau i.m. (0,2 ml/kg soluţia 1%). La nevoie se poate repeta după o oră.

Farmacoepidemiologie. *CI*: deficit de G-6-PD; intoxicaţia cu clorați; methemoglobinemie indusă de nitritul de sodiu în intoxicaţia cu cianuri. *Precauţii*: disfuncţie renală; nu se administrează s.c. (se pot forma abcese).

DANTROLEN

Farmacodinamie. Acţionează direct la nivelul celulelor musculare striate, inhibând efluxul de Ca^{2+} din reticulul endoplasmic apărut ca răspuns la stimuli excitatori. Sunt împiedicate cuplajul excitaţiei cu contracţia şi efectele metabolice asociate. Unităţile motorii rapide sunt mai sensibile decât cele lente la acţiunea sa.

Efectele sunt utile în cazul hipertermiei produse de toxice care induc hiperactivitate musculară striată. În cazul sindromului neuroleptic malign (caracterizat de creşterea termogenezei în defavoarea termolizei, probabil ca rezultat al inhibării receptorilor dopaminergici hipotalamici) şi al hipertermiei maligne (caracterizat de o anomalie moştenită a reticulului endoplasmic din muşchii striaţi, având drept consecinţă eliberarea crescută de calciu în citoplasmă în prezenţa unor medicamente declanşatoare), utilizarea dantrolenului are ca rezultat rezoluţia rapidă a hipertermiei, rigidităţii musculare, hipercapniei.

Farmacocinetică. Este legat în proporţie semnificativă şi rapid reversibil de albumina plasmatică; traversează bariera feto-placentară; eliminat renal după biotransformare hepatică (5-hidroxidantrolen şi alţi metaboliţi) şi în proporţie mai mică sub formă neschimbată.

Farmacotoxicologie. Are potenţial hepatotoxic. Rareori, după administrare i.v.: edem pulmonar, reacţii de hipersensibilizare, tromboflebită. Utilizarea i.v. în tratament de scurtă durată nu a fost asociată cu nici una din reacţiile adverse grave înregistrate în utilizarea de lungă durată p.o.: hepatită, convulsii, insuficienţă cardiacă, pleurezie şi pericardită, anemie aplastică, leucopenie, limfom.

Farmacoterapie. Prevenirea şi tratamentul hipertermiei maligne (declanşate de succinilcolină şi anestezice inhalatorii); tratamentul sindromului neuroleptic malign produs de fenotiazine, butirofenone (inclusiv haloperidol, bromperidol), fluoxetin, dibenzodiazepine triciclice, metoclopramid; tratamentul hipertermiei indusă de amfetamine, inhibitori de MAO, cocaină, fenciclidină, LSD, antidepresive triciclice, antihistaminice, antiparkinsoniene, diuretice, salicilaţi.

Farmacografie. Iniţial 1 mg/kg i.v., repetabil până la doza maximă de 10 mg/kg/zi. Pentru profilaxia hipertermiei maligne: 1-2 mg/kg p.o. (maxim 100 mg) de 4 ori pe zi, pentru 2 zile.

Farmacoepidemiologie. *CI*: boli hepatice active, hipersensibilitate la dantrolen.

DEFEROXAMINĂ

Proprietăţi fizico-chimice. Este un acid polihidroxamic produs de Streptomyces pilosus; pulbere liofilizată de culoare roşie, solubilă în apă, stabilă la pH neutru.

Farmacodinamie. Este un agent chelator care formează complexe predominant cu ionii de fier şi aluminiu. Chelarea se produce în raport molar 1:1, astfel încât 1 g de deferoxamină poate lega teoretic 85 mg fier ionic. Deferoxamina preia ionul feric legat de hemosiderină, feritină şi mai puţin din transferină, formându-se ferioxamina (studii in vitro). Nu afectează fierul din hemoglobină, mioglobină şi citocromi.

Farmacocinetică. Absorbţie digestivă redusă; se leagă slab de proteinele plasmatice (10%) şi se distribuie în spaţiul extracelular; metabolizat rapid în principal în plasmă; T1/2 al epurării este 10-30 minute. Ferioxamina este epurată renal, nemodificată; T1/2 al epurării este de aproximativ 6 ore.

Farmacotoxicologie. Reacţii adverse: anafilactice (IgE mediate) sau anafilactoide (prin eliberare de histamină), mai ales după administrare i.v. rapidă (eritem, urticarie, tahicardie, hipotensiune, şoc); senzoriale (neuropatie optică retrobulbară, cataractă, hipoacuzie); renale (disurie, insuficienţă acută); pulmonare (sindrom ce asociază hipoxemie, tahipnee, febră, eozinofilie).

Farmacoterapie. Intoxicaţii cu fier; intoxicaţii cu aluminiu la pacienţi dializaţi.

Farmacografie. Intoxicaţii acute cu fier, dacă fierul seric este peste 0,5 mg/dl: 15 mg/kg/oră i.v. lent (doza maximă 90 mg/kg/24 ore); dacă fierul seric este 0,35-0,5 mg/dl: 50-90 mg/kg i.m. profund la fiecare 8 ore. Intoxicaţii cronice cu fier: 0,5-1 g p.o. dizolvate în apă şi bicarbonat de sodiu 1%. Doza de deferoxamină pentru tratamentul pacienţilor dializaţi este adaptată nivelului seric al aluminiului.

Farmacoepidemiologie. *CI*: hipersensibilitate la deferoxamină, insuficienţă renală, anurie. *Precauţii*: administrat în sarcină numai dacă nu există alternativă; administrarea orală poate fi urmată de creşterea absorbţiei fierului, de aceea se utilizează cărbune activat care absoarbe ferioxamina.

DIAZEPAM

Proprietăţi fizico-chimice. Derivat de 1,4 benzodiazepină; pulbere cristalină albă, inodoră, cu gust amar, practic insolubilă în apă. Este foarte liposolubil, fapt ce explică caracteristicile de penetrabilitate prin membranele biologice şi legarea înaltă de proteinele plasmatice.

Farmacodinamie. Se leagă de un receptor specific care face parte din structura receptorilor $GABA_A$ situaţi la nivelul sinapselor inhibitorii din SNC, potenţează legarea şi acţiunea GABA la acest nivel prin facilitarea deschiderii canalelor de clor. Are efect sedativ şi anxiolitic (la doze mici, fără afectarea funcţiilor cognitive); inhibă reflexele polisinaptice (cu efecte miorelaxante), reduce salvele susţinute de impulsuri neuronale de mare frecvenţă (efect anticonvulsivant – la doze mari). Alte efecte: scade tonusul miometrului; are influenţă redusă asupra aparatului cardiovascular; slab anticolinergic.

Farmacocinetică. Legat de proteinele plasmatice în proporţie foarte mare (98-99%); volum de distribuţie este aproximativ 1 l/kg (crescut la vârstnici, cirotici, în hipoalbuminemie); T1/2 este 30–56 de ore (mai mare la vârstnici şi la cirotici). Efectele centrale se dezvoltă rapid şi scad pe măsură ce substanţa se redistribuie în alte ţesuturi. Este biotransformat hepatic aproape în totalitate prin dezalchilare oxidativă (se formează un metabolit mai puţin activ – N-dismetildiazepam) şi prin hidroxilare urmată de glucuronoconjugare. Mai puţin de 1% se elimină urinar nemetabolizat.

Farmacotoxicologie. Reacţii adverse: depresia centrilor respiratori (doze mari); agravarea disfuncţiei respiratorii la bolnavii cronici; risc de malformaţii în cazul administrării în primele 3 luni de sarcină; ocazional hiperexcitabilitate. Administrarea i.v. poate determina local iritaţie şi tromboză; apnee şi/sau sincopă cardiacă. La epileptici poate precipita instalarea crizelor tonico-clonice (grand mal).

Administrarea îndelungată de doze mari este cauză de toleranţă şi dependenţă la medicament. Întreruperea bruscă a administrării duce la instalarea sindromului de abstinenţă: anxietate, insomnie, ameţeli, cefalee, anorexie, greaţă, vomă, vărsături, diaree, hipotensiune posturală, hipertermie, convulsii, psihoze. Supradoza determină sedare, somnolenţă, depresie respiratorie, comă, diplopie, dizartrie, ataxie. Antidotul intoxicaţiei cu diazepam (benzodiazepine) este flumazenilul.

Farmacoterapie. Controlul convulsiilor în intoxicaţii cu clorochin, izoniazidă (în asociere cu piridoxina), salicilaţi, metilxantine, antidepresive triciclice şi alţi compuşi convulsivanţi.

Farmacografie. La adult: uzual 5-10 mg i.v. lent, care se poate repeta la 10-15 minute (maxim 30 mg); la copii sub 5 ani: 0,3-0,5 mg/kg/doză, maxim 5 mg; la copii peste 5 ani, 1-2 mg/doză, maxim 10 mg.

Farmacoepidemiologie. *CI*: şoc, comă, intoxicaţii acute cu alcool sau alte deprimante centrale; nu se administrează concomitent cu inhibitori de MAO; alergie la diazepam; primele trei luni de sarcină; miastenia gravis, glaucom. *Precauţii*: la cerebro-vasculari, în insuficienţa cardio-respiratorie, la bătrâni şi debilitaţi; se evită administrarea i.v. rapidă şi asocierea cu barbiturice, alcool, analgezice opioide (risc de deprimare respiratorie şi circulatorie); nu se amestecă cu alte medicamente şi nu se adaugă soluţiilor perfuzabile. *Interacţiuni*: prelungeşte efectele succinilcolinei, accentuează efectele antidepresivelor triciclice şi hormonilor tiroidieni. Efectele diazepamului sunt scăzute de paracetamol, contraceptive orale, izoniazidă, litiu, şi amplificate de rifampicină.

DIAZOXID

Proprietăţi fizico-chimice. Derivat de benzotiadiazină; cristale sau pulbere albă; foarte puţin solubil în apă, solubil în soluţii alcaline.

Farmacodinamie. Este utilizat obişnuit ca antihipertensiv; are efecte hiperglicemiante semnificative.

Interacţionează cu canalele de K^+ ATP-dependente, prevenind închiderea lor sau prelungind timpul cât sunt deschise (efect opus celui exercitat de derivaţii de sulfoniluree). Inhibă secreţia (dar nu şi sinteza) insulinei din celulele β pancreatice, creşte eliberarea hepatică de glucoză şi, în mai mică măsură, scade preluarea la nivel muscular a glucozei şi stimulează gluconeogeneza hepatică. Toate aceste efecte converg, rezultând hiperglicemie.

Farmacocinetică. Circulă legat în proporţie de peste 90% de proteinele plasmatice; traversează bariera hemato-encefalică şi feto-placentară; eliminat renal prin filtrare glomerulară; T1/2 plasmatic 20-48 ore.

Farmacotoxicologie. Retenţie de Na^+ şi apă, hiperuricemie, hipertricoză (mai ales la copii), trombocitopenie, leucopenie, diplopie; insuficienţă circulatorie coronară sau cerebrală (scade brutal tensiunea arterială îndeosebi prin relaxarea musculaturii netede arteriolare); opreşte contracţiile uterine în travaliu (efect relaxant pe miometru); durere pe traiectul venei pe care se administrează (soluţie alcalină). Toate aceste efecte adverse îi limitează utilizarea în tratamentul hipoglicemiei.

Farmacoterapie. Hipoglicemii severe refractare la monoterapia cu glucoză, inclusiv intoxicaţii cu hipoglicemiante orale (soluţii i.v. în asociere cu glucoză); hiperinsulinism pentru care alte tratamente au fost ineficiente (preparate orale).

Farmacografie. În intoxicaţiile cu hipoglicemiante orale: 300 mg i.v. în 30 minute, la intervale de 4 ore, asociat perfuziei cu glucoză.

Farmacoepidemiologie. *CI*: alergie la tiazide. *Interacţiuni*: alfa-adrenoliticele şi fenitoina scad efectul hiperglicemiant.

ESMOLOL

Farmacodinamie. Este un antagonist selectiv al receptorilor beta-1 adrenergici, fără activitate simpatomimetică intrinsecă şi efect stabilizant de membrană. La doze mari este antagonist şi al receptorilor beta-2 adrenergici de la nivel bronşic şi vascular. În intoxicaţiile cu metilxantine (teofilină, aminofilină, cafeină, teobromină) reduce frecvenţa cardiacă. Poate redresa tensiunea arterială scăzută în cazul intoxicaţiilor cu agonişti ai receptorilor beta-2 adrenergici.

Farmacocinetică. Biotransformat de esterazele eritrocitare în metaboliţi excretaţi urinar; T1/2 aproximativ 8-9 minute; volumul de distribuţie aproximativ 2 l/kg. Efectele apar precoce, ating un maxim în aproximativ 6-10 minute de administrare i.v. şi scad substanţial în 15-20 minute după încetarea perfuziei.

Farmacotoxicologie. Sunt posibile: bradicardie, hipotensiune severă, deprimare cardiacă.

Farmacoterapie. Tratamentul tahiaritmiilor ameninţătoare de viaţă în intoxicaţiile cu metilxantine, amfetamine, cocaină precum şi în cazul hipotensiunii arteriale scăzute din intoxicaţiile cu agonişti ai receptorilor beta-2 adrenergici.

Farmacografie. 0,025-0,050 mg/kg/minut perfuzie i.v.

Farmacoepidemiologie. *CI*: bradicardie sinusală, bloc AV de gradul II-III, şoc cardiogen.

FENTOLAMINĂ

Farmacodinamie. Antagonist al receptorilor alfa-adrenergici, are efecte vasodilatatoare marcate şi efecte cronotrop, inotrop cardiace pozitive mai reduse. În cazul injecţiilor paravenoase cu noradrenalină, dopamină, înlătură pericolul necrozei tisulare produsă prin vasoconstricţia excesivă. Criza hipertensivă produsă de simpatomimetice este înlăturată prin antagonizarea competitivă a efectelor presoare la nivelul alfa-receptorilor vasculari.

Farmacocinetică. Biotransformat în proporţie de aproape 90%, T1/2 este aproximativ 19 minute după o singură doză.

Farmacotoxicologie. Sunt posibile: tahicardie, aritmii, hipotensiune severă, ischemie miocardică. Stimulează secreţia acidă gastrică; determină eliberarea histaminei din mastocite.

Farmacoterapie. Local, în cazul injectării paravenoase de noradrenalină, dopamină. Sistemic: criza hipertensivă datorată supradozei de simpatomimetice, asocierii tiraminei cu IMAO, întreruperii bruşte a administrării clonidinei, feocromocitom.

Farmacografie. Local: infiltraţii în funcţie de mărimea suprafeţei afectate, în general 5-10 mg. Criză hipertensivă: 5 mg i.v., i.m. sau 0,2-2 mg/minut perfuzie i.v. în funcţie de răspunsul terapeutic.

Farmacoepidemiologie. *CI*: hipotensiune, coronaropatii, deficite circulatorii cerebrale, sarcină, asocierea cu alţi agenţi hipotensori, la copii. *Precauţii*: în cazul afecţiunilor tromboembolice, ulcerului gastro-duodenal, gastritei, colitelor.

FLUMAZENIL

Proprietăţi fizico-chimice. Este un compus cu structură de imidazobenzodiazepină; pentru funcţia de antagonist benzodiazepinic sunt determinante prezenţa funcţiei ceto în poziţia 5 şi a substituentului metil în poziţia 4 a inelului diazepinic.

Farmacodinamie. Antagonizează competitiv legarea şi efectele alosterice ale benzodiazepinelor la nivelul receptorilor $GABA_A$, pentru care are afinitate înaltă. La nivelul SNC antagonizează rapid efectele hipnotic şi sedativ ale benzodiazepinelor şi nu antagonizează deprimarea respiratorie produsă de acestea.

Farmacocinetică. Administrare i.v.: se leagă de proteinele plasmatice în proporţie de 50%; T1/2 este de aproximativ 1 oră; epurat aproape în întregime prin metabolizare hepatică, compuşii inactivi sunt eliminaţi renal; durata efectelor clinice: 30-60 minute, cu debut în 1-3 minute.

Farmacotoxicologie. Sunt posibile: vertij, cefalee, vărsături; posibil convulsii în cazul asocierii la benzodiazepine a barbituricelor sau, mai ales, a antidepresivelor triciclice; declanşează sindromul de abstinenţă la pacienţii cu toleranţă şi/sau dependenţă la benzodiazepine; vasodilataţie cutanată; ataxie; labilitate emoţională; diplopie; parestezii, aritmii, mai ales în cazul asocierii supradozei de antidepresive triciclice; reacţii la locul injectării (tromboflebită); rare reacţii de hipersensibilitate. *Supradoza*: fără efecte semnificative în lipsa agoniştilor benzo-

diazepinici; anxietate, agitaţie, creşterea tonusului muscular, hiperestezie, posibil convulsii în cazul utilizării unor doze excesiv de mari pentru tratamentul intoxicaţiei benzodiazepinice. Convulsiile sunt prompt stopate de administrarea barbituricelor, benzodiazepinelor, fenitoinei.

Farmacoterapie. Tratamentul şi diagnosticul diferenţial al intoxicaţiei cu benzodiazepine; tratamentul intoxicaţiei cu zolpiden, zopiclon; combaterea sedării benzodiazepinice induse şi menţinute la pacienţi pentru proceduri diagnostice şi terapeutice (anestezie generală, defibrilări electrice, intervenţii de mică chirurgie).

Farmacografie. 0,5 mg i.v., repetabil în funcţie de răspunsul clinic; în general, în cazul supradozei benzodiazepinice, răspunsul apare după doza totală de 1-5 mg administrate în 2-10 minute. Lipsa răspunsului după 5 mg flumazenil sugerează altă cauză de sedare. Dacă sedarea reapare după 20-30 minute, pot fi administrate doze suplimentare de flumazenil.

Farmacoepidemiologie. *CI*: hipersensibilitate cunoscută la produs; intoxicaţii grave cu antidepresive triciclice. *Precauţii*: tratament recent cu benzodiazepine în doze repetate; pacienţi cu dependenţă fizică de benzodiazepine; controlul cu benzodiazepine al situaţiilor ameninţătoare de viaţă (presiune intracraniană, status epilepticus). Pacienţii trebuie monitorizaţi minim 2 ore pentru detectarea reapariţiei depresiei respiratorii şi sedării datorate benzodiazepinelor.

FITOMENADIONĂ (Vitamina K1)

Proprietăţi fizico-chimice. Este un derivat de naftochinonă; face parte din grupul vitaminelor liposolubile.

Farmacodinamie. Acţiunea farmacologică a fitomenadionei este identică cu acţiunea fiziologică a vitaminei K endogene, fiind cofactor al biosintezei factorilor coagulării II, VII, IX, X şi proteinelor C şi S din precursori nativi. Când supradoza de antivitamine K are ca rezultat inhibarea formării la nivelul ficatului a factorilor de coagulare vitamino K-dependenţi, administrarea fitomenadionei compensează deficitul de vitamină K biologic activă şi stimulează biosintezele menţionate. Cantităţi adecvate de fitomenadionă normalizează activitatea protrombinică în 24-48 de ore.

Farmacocinetică. După administrare i.v. este metabolizată hepatic, rezultând metaboliţi polari excretaţi renal şi biliar.

Farmacotoxicologie. Produce efecte adverse numai la doze foarte mari: sudoraţie, hiperemie, dispnee, cianoză, tahicardie, colaps (în special după injectare i.v. rapidă); hiperbilirubinemie (la nou-născuţi); anemie hemolitică, methemoglobinemie. Rareori apar reacţii anafilactice.

Farmacoterapie. Hemoragiile determinate de anticoagulantele cumarinice şi indandionice; prevenirea hipoprotrombinemiei determinată de salicilaţi.

Farmacografie. Hemoragii determinate de anticoagulante orale: 0,1 mg/kg corp/zi i.v lent, până la normalizarea activităţii protrombinei (până la 40 mg/zi, în cazuri grave). Intoxicaţii acute cu salicilaţi: 1 mg vitamină K pentru fiecare gram de salicilaţi.

Farmacoepidemiologie. *CI*: intoleranţă la fitomenadionă. *Precauţii*: nou-născuţi şi sugari; nu se amestecă cu alte soluţii.

FIZOSTIGMINĂ (Ezerina)

Proprietăţi fizico-chimice. Alcaloid conţinut de liana Physostigma venenosum. Se utilizează salicilatul de fizostigmină, cristale incolore, lucioase, cu gust amar; la aer, lumină, căldură şi în contact cu metalele se colorează în roşu; uşor solubilă în cloroform, solubilă în alcool şi apă, puţin solubil în eter.

Fizostigmina şi neostigmina fac parte din grupa anticolinesterazicelor cu acţiune moderat reversibilă. Atomul de azot cuaternar (neostigmină) şi cei terţiari (fizostigmină) explică

diferenţele de penetrabilitate la nivelul barierei hemato-encefalice, fizostigmina acţionând la nivelul sistemului nervos central şi periferic, iar neostigmina numai periferic.

Farmacodinamie. Blochează reversibil acetilcolinesteraza împiedicând inactivarea enzimatică a acetilcolinei. Consecinţa este acumularea acetilcolinei la nivelul fantei sinaptice şi deplasarea competitivă a blocantelor de pe receptorii colinergici. Astfel, antagonizează acţiunea agenţilor anticolinergici la nivelul receptorilor muscarinici centrali şi periferici. Stimulează centrii respiratori.

Farmacocinetică. Cea mai mare parte este inactivată de esterazele plasmatice; metaboliţii săi se elimină prin excreţie urinară.

Farmacotoxicologie. Lipsa antagoniştilor receptorilor colinergici sau supradozajul determină efecte similare cu stimularea excesivă a receptorilor colinergici. Efectele parasimpatomimetice predomină la nivelul ocular (mioză, scade presiunea intraoculară) şi intestinal (intensifică şi stimulează peristaltismul tractului digestiv); alte efecte: excitarea centrilor motori corticali (efectele stimulatoare asupra SNC sunt urmate de deprimare); paralizia muşchilor striaţi; bronhoconstricţie; hipotensiune arterială (bradicardie şi vasodilataţie); hipersecreţie de salivă, lacrimi, mucus; promovează eliberarea de adrenalină.

Farmacoterapie. Sindrom anticolinergic central produs de agenţi anticolinergici (atropină, antidepresive triciclice, antihistaminice, fenotiazine, şi altele).

Farmacografie. 2 mg i.v. lent; doza se poate repeta după 20 de minute la nevoie.

Farmacoepidemiologie. *CI*: astm bronşic, cardiopatie ischemică, obstrucţia mecanică a tubului digestiv şi a căilor urogenitale. *Precauţii*: remite numai efectele anticolinergice din intoxicaţiile uşoare cu antidepresive triciclice; se utilizează numai dacă EKG este normal. *Interacţiuni*: potenţează efectele curarizante ale succinilcolinei, efectele colinomimetice ale parasimpatomimeticelor; antagonizează efectele curarizantelor antidepolarizante, anticolinergicelor, efectul deprimant respirator al antibioticelor aminoglicozidice.

GLUCAGON

Proprietăţi fizico-chimice. Este un polipeptid format din 29 de aminoacizi.

Farmacodinamie. În organism este unul din hormonii implicaţi în homeostazia glucozei. Glucagonul interacţionează cu receptori glicoproteici membranari cuplaţi cu proteina G_S rezultând activarea adenilciclazei şi creşterea AMPc intracelular. La nivel hepatocitar: este stimulată activitatea şi transcripţia genică a unor enzime implicate în metabolismul glucidic (fosforilaze, kinaze), având ca rezultat creşterea glicogenolizei şi gluconeogenezei, inhibarea glicogenogenezei şi glicolizei; scade concentraţia intracelulară a malonil-CoA cu stimularea consecutivă a oxidării acizilor graşi. La concentraţii mari sunt evidente efecte şi la nivelul altor ţesuturi şi organe: ţesut adipos (creşterea lipolizei), inimă (creşte contractilitatea), tub digestiv (relaxarea musculaturii netede).

Astfel, glucagonul determină: creşterea glicemiei (efect redus sau absent când depozitele de glicogen hepatic sunt epuizate: hipoglicemie prelungită, înfometare, alcoolism), scăderea colesterolemiei, creşterea eliminării de Na, K, Cl, P independent de acţiunea hiperglicemiantă; creşte debitul cardiac şi coronarian şi produce uşoară tahicardie; scade volumul şi aciditatea secreţiilor gastrice, scade motilitatea gastrică.

Farmacocinetică. Degradat enzimatic la nivel hepatic, renal şi plasmatic; clearance plasmatic 10 ml/kg/min; T1/2 este 3-6 minute; activitatea biologică este abolită prin înlăturarea proteolitică a histidinei de la capătul amino terminal; efectele apar la aproximativ un minut după injectarea i.v. şi la 5-15 minute după injectarea i.m. şi se menţin 10-40 minute.

Farmacotoxicologie. Greaţă, vomă, reacţii de hipersensibilizare; hipertensiune arterială în caz de feocromocitom (favorizează eliberarea catecolaminelor); doze mai mari de 2 mg produc hipopotasemie.

Farmacoterapie. Tratamentul: insuficienței cardiace acute și șocului cardiogen consecutiv deprimării contracției miocardice în intoxicația cu beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu; hipoglicemiilor acute sau șocului hipoglicemic în intoxicații cu insulină și hipoglicemiante orale.

Farmacografie. Insuficiență cardiacă acută, șoc cardiogen: 0,05-0,15 mg/kg/min i.v., apoi 1-5 mg/oră perfuzie i.v.; hipoglicemie: inițial 1-2 mg i.v., i.m., posibil s.c., repetată la nevoie după 10-20 minute și urmată obligatoriu de administrarea de glucoză.

Farmacoepidemiologie. *CI*: feocromocitom, insulinom. *Precauții*: ineficient în insuficiența suprarenală; hiperglicemii cronice; dacă este administrat la mai mult de 50 minute de la instalarea hipoglicemiei. *Interacțiuni*: accentuează efectul anticoagulantelor orale; indometacinul reduce efectele hiperglicemiante.

GLUCOZĂ

Proprietăți fizico-chimice. Pulbere cristalină albă, inodoră, cu gust dulce, higroscopică, foarte solubilă în apă.

Farmacodinamie. Glucoza este principalul substrat energetic al organismului; participă la cicluri de reacții biochimice din care rezultă energia necesară metabolismului celular. 1 g glucoză furnizează 4,1 kcal. Aportul exogen corectează nivelurile scăzute de glucoză, antagonizând efectele hipoglicemiantelor.

Farmacocinetică. După perfuzie i.v. este distribuită în toate compartimentele lichidiene. În condiții aerobe, la nivel celular glucoza este complet degradată în reacții succesive, până la CO_2 și apă, cu eliberarea unei mari cantități de energie. Renal, este filtrată și reabsorbită complet; când glicemia este peste 180 mg/dl, este depășit pragul de reabsorbție tubulară și apare glicozuria.

Deoarece după administrare orală se absoarbe aproximativ 3/4 din doză în 2 1/2-3 ore, iar din această cantitate, numai 15% rămân disponibile pentru celulele nervoase (restul este depozitat în ficat sau utilizat de țesuturile insulino dependente), rezultă că glucoza poate fi utilizată pe această cale numai pentru hipoglicemiile ușoare și numai dacă este administrată precoce.

Farmacotoxicologie. Reacții adverse: tulburări electrolitice (hipokaliemie, hipofosfatemie), hiperosmolaritate în caz de utilizare prelungită a soluțiilor hipertone; hiperhidratare (stări congestive cu edem pulmonar) în cazul administrării i.v. prea rapide sau prelungite; reacții febrile; tromboflebită la locul injectării.

Farmacoterapie. Tratamentul hipoglicemiei manifeste după supradoza de insulină, hipoglicemiante orale, salicilați; pentru reducerea presiunii cerebro-spinale și edemului cerebral în delirium tremens și intoxicații acute cu etanol.

Farmacografie. p.o. pentru hipoglicemiile ușoare (zahăr cubic, bomboane); i.v. pentru hipoglicemiile severe. Doza maximă de glucoză ce poate fi perfuzată fără a produce glicozurie este de 0,5 g/kg/oră. Se urmărește atingerea unei glicemii puțin peste 100 mg/dl. Se utilizează soluții izotone (5%), hipertone (10, 20, 33%).

Farmacoepidemiologie. *CI*: hemoragii intracraniene. *Precauții*: trebuie monitorizate glicemia, parametrii echilibrului hidro-electrolitic și acido-bazic; trebuie evitată supraîncărcarea lichidiană în caz de insuficiență cardiacă, stări edematoase, hipertensiune arterială.

LEUCOVORIN (Folinat de calciu)

Proprietăți fizico-chimice. Este derivatul N 5-formil al acidului tetrahidrofolic; pulbere galbenă sau alb-gălbuie, inodoră, foarte solubilă în apă; amestec racemic de enantiomeri. Enantiomerul levogir este forma activă in vivo.

Farmacodinamie. Deficitul de tetrahidrofolat apărut ca urmare a inhibiției dihidrofolatreductazei este compensat prin aportul exogen de leucovorin. Așa cum s-a menționat, tetrahidrofolatul este un cofactor esențial pentru sinteza acizilor nucleici și metabolismul proteinelor.

Farmacocinetică. Metabolitul inactiv al leucovorinului este 5-metil tetrahidrofolatul. T1/2 este aproximativ 90 minute.

Farmacotoxicologie. Posibile reacții de hipersensibilizare.

Farmacoterapie. Intoxicații cu antifolați (metotrexat); intoxicație cu metanol (alternativă la acidul folic).

Farmacografie. În intoxicația cu metotrexat: doză cel puțin egală cu metotrexatul sau 75 mg i.v., apoi 4 doze a câte 12 mg la fiecare 6 ore. În intoxicația cu alți antagoniști de acid folic: 5-15 mg/zi i.m., i.v., p.o. 5-7 zile. În intoxicația cu metanol: 1 mg/kg i.v. (doza totală 50-70 mg), la fiecare 4 ore (2-3 doze).

Farmacoepidemiologie. *CI*: sarcină și alăptare; anemia megaloblastică secundară deficitului de vitamina B_{12}. *Interacțiuni*: stimulează metabolizarea hepatică a fenobarbitalului, fenitoinei, pirimidonei; potențează efectul citotoxic al 5-fluorouracilului.

METIONINĂ

Proprietăți fizico-chimice. Pulbere albă, solubilă în apă 1:30. Soluția 1% are pH ușor acid.

Farmacodinamie. Aminoacid esențial, precursor al cisteinei și glutationului; participă la procesele de sulfoconjugare, stimulând funcția antitoxică hepatică. Antidot oral eficace în prevenirea leziunilor hepatice grave și insuficienței renale în intoxicația cu acetaminofen, dacă este administrat în primele 10 ore de la ingestia acestuia.

Farmacocinetică. 80% din doza ingerată este biotransformat în sulfat anorganic eliminat renal; T1/2 este de 50 de zile.

Farmacotoxicologie. Reacții adverse: rareori deprimarea SNC, erupții cutanate, leucopenie, agranulocitoză. În insuficiența hepatică gravă poate precipita sau exacerba encefalopatia hepatică.

Farmacoterapie. Intoxicația acută cu acetaminofen; intoxicații cronice cu hepatotoxice.

Farmacografie. 36 mg/kg p.o., 4 doze la 4 ore interval; prima doză la mai puțin de 8-10 ore de la ingestia paracetamolului.

Farmacoepidemiologie. *CI*: vărsături, pierderea conștienței, comă (se utilizează N-acetilcisteina i.v.); insuficiență hepatică gravă.

NALORFINĂ

Proprietăți fizico-chimice. Clorhidratul de nalorfină este o pulbere albă, solubilă în apă 1:24. Substituția în molecula morfinei a grupării metil de la atomul de azot cu gruparea metiletenă este determinantă pentru acțiunea nalorfinei.

Farmacodinamie. Antagonist competitiv al opiaceelor la nivelul receptorilor μ și agonist al receptorilor κ. La organisme neobișnuite cu morfinomimetice, administrată imediat după acestea, nalorfina înlătură sau diminuă cele mai multe din efectele supradozei: euforia, somnolența, analgezia, inhibiția respirației, bradicardia, mioza, hipotermia, voma și constipația.

Farmacocinetică. După injectare i.v. difuzează în țesuturi, traversează bariera hematoencefalică și placentară; metaboliții sunt eliminați renal.

Farmacotoxicologie. La organisme normale are efecte slabe, asemănătoare calitativ cu ale morfinomimeticelor: greață, constipație; sedare, somnolență, uneori halucinații și fugă de idei; scăderea frecvenței respirațiilor și a volumului respirator (diminuă sensibilitatea centrului respirator la CO_2); ușoară bradicardie și hipotensiune; analgezic slab; scade temperatura corpului. La toxicomani (în absența supradozei de opiacee), nalorfina determină apariția unui sindrom de abstinență cu maximum de intensitate la 30-45 minute și durată de câteva ore.

Farmacoterapie. Intoxicaţia acută cu opiacee naturale şi sintetice (morfină, hidromorfonă, metadonă, petidină şi alte opiacee); la nou-născuţi pentru înlăturarea inhibiţiei respiratorii datorată morfinomimeticelor administrate mamei în timpul travaliului.

Farmacografie. La adult: 5-10 mg i.v. (1-2 fiole) repetat la nevoie la fiecare 0-15 minute, până la maxim 40 mg (8 fiole); la nou-născuţi: 0,25-1 mg în vena ombilicală; la copii de 1-12 ani: 0,2 mg/kg, cel mult 10 mg i.v. Se poate administra şi i.m. sau s.c.

Farmacoepidemiologie. *CI*: alergie la nalorfină; sarcină; toxicomani în afara manifestărilor supradozei de opiacee.

NALOXONĂ

Proprietăţi fizico-chimice. Naloxona hidroclorid este o pulbere albă solubilă în apă, puţin solubilă în alcool, practic insolubilă în eter şi cloroform; substituţia în molecula oximorfonei a grupării metil de la atomul de azot cu gruparea metiletenă este determinantă pentru acţiunea naloxonei.

Farmacodinamie. Antagonist „pur" al opiaceelor naturale şi sintetice, blochează competitiv receptorii μ, κ şi σ. Previne şi anulează depresia respiratorie, sedarea şi hipotensiunea produse de supradozele de opiacee naturale şi sintetice (morfină, codeină, heroină, meperidină, fentanil), efectele disforice şi psihotice ale pentazocinei şi ale altor agonişti-antagonişti ai receptorilor opioizi. Nu are efecte sedative şi nici activitate parasimpatomimetică, nu determină fenomene de dependenţă şi toleranţă.

Farmacocinetică. Nu se leagă de proteinele plasmatice; biotransformare hepatică (în principal prin glucuronoconjugare) în proporţii mari, metaboliţii sunt eliminaţi renal; T1/2 este 60-90 minute; volum de distribuţie 2 l/kg. Efectele apar după aproximativ 2 minute după administrarea i.v. şi persistă mult mai puţin decât în cazul administrării i.m. sau s.c.; efectele clinice se estompează uneori în mai puţin de o oră, în funcţie de supradoza, durata de acţiune şi timpul scurs de la administrarea morfinomimeticului.

Farmacotoxicologie. Dozele mai mari de 24 mg produc la voluntari sănătoşi uşoară somnolenţă; dozele mici (0,5 mg s.c. sau i.v.) pot declanşa la toxicomani (în absenţa supradozei de opiacee) manifestări similare sindromului de abstinenţă: greaţă, vărsături, transpiraţii, tremor, pusee de hipertensiune arterială, tahicardie, aritmii (creşte cantitatea de catecolamine circulante). Acesta debutează în minute de la administrare şi durează aproximativ 2 ore, severitatea şi durata manifestărilor fiind în funcţie de doza de naloxonă şi de severitatea şi tipul dependenţei.

Farmacoterapie. Tratamentul şi diagnostiul diferenţial al intoxicaţiei acute cu opiacee naturale şi sintetice; postoperator pentru reducerea deprimării respiratorii datorate opiaceelor (acţiune în 3-4 minute); tratamentul toxidromului grav sedativ hipnotic din intoxicaţia severă cu etanol.

Farmacografie. La adulţi: doza iniţială este 0,4 mg i.v.; la copii: 0,01-0,1 mg/kg i.v. Doza poate fi repetată după câteva minute (doza totală: 10 mg). Dacă repetarea dozei este fără efect, depresia respiratorie are altă etiologie decât supradoza de opiacee.

Farmacoepidemiologie. *CI*: hipersensibilitate la naloxonă; toxicomani, în afara manifestărilor supradozei de opiacee. *Precauţii*: administrarea la gravide se face sub supraveghere strictă; pacientul va fi supravegheat chiar şi după apariţia efectelor terapeutice, administrarea i.v. prea rapidă poate declanşa manifestări similare sindromului de întrerupere.

NEOSTIGMINĂ

Proprietăţi fizico-chimice. Se utilizează bromura de neostigmină (pulbere albă, inodoră, cu gust amar, foarte uşor solubilă în apă, uşor solubilă în alcool şi cloroform, practic insolubilă în eter) şi neostigmina metil sulfat.

Farmacodinamie. Acţionează similar fizostigminei la nivelul plăcii neuromusculare periferice şi a sinapselor colinergice ganglionare. Neostigmina are acţiune anticurarizantă în supradozările cu d-tubocurarină şi derivatul său metil, rămânând fără efect în supradozările cu decametoniu şi succinilcolină.

Farmacocinetică. Metabolizat de colinesteraza din plasmă şi ficat; T1/2 este 1-2 ore.

Farmacotoxicologie. Efectele nocive consecutive supradozajului sunt consecinţa blocării acetilcolinesterazei de la nivelul sinapselor neuronale şi joncţiunii neuromusculare, cu acumularea excesivă de acetilcolină. Aceasta acţionează receptorii muscarinici şi nicotinici cu dezvoltarea semnelor şi simptomelor caracteristice sindromului colinergic.

Farmacoterapie. Tratamentul intoxicaţiilor cu substanţe curarizante antidepolarizante şi sindromului anticolinergic periferic.

Farmacografie. 0,5-2,5 mg i.v. lent (împreună cu 0,5-1,0 mg atropină pentru decurarizare); doza unică maximă admisă este 3,5 mg i.v.

Farmacoepidemiologie. *CI*: obstrucţie mecanică intestinală sau urinară; astm bronşic; boală Parkinson; intoxicaţii determinate de curarizante depolarizante (efect de potenţare); în timpul anesteziei cu halotan sau ciclopropan. *Precauţii*: se administrează numai dacă este absolut necesar în sarcină, epilepsie, ulcer, infact miocardic recent, insuficienţă cardiacă, tireotoxicoză, hipotensiune arterială, diaree, bradicardie. *Interacţiuni*: potenţează efectele parasimpatomimeticelor cu acţiune directă (pilocarpină, metacolină, carbocolină şi betanecol), curarizantelor depolarizante, opiaceelor şi barbituricelor; asocierea cu beta-blocante provoacă bradicardie şi hipotensiune; asocierea cu metilprednison produce slăbiciune accentuată care necesită deseori respiraţie asistată.

NITROPRUSIAT DE SODIU

Proprietăţi fizico-chimice. Se prezintă sub formă de cristale roşii, solubile în apă; instabil în soluţie apoasă şi la lumină.

Farmacodinamie. Este vasodilatator, acţionând direct asupra musculaturii netede a arteriolelor şi venulelor. Acţiunea sa este intermediată de oxidul nitric (metabolit activ), care determină succesiv activarea guanilciclazei, creşterea cantităţii de GMPc şi vasodilataţie. Determină o creştere nesemnificativă a frecvenţei cardiace şi o scădere a consumului miocardic de oxigen. Contracarează vasoconstricţia excesivă, prevenind dezvoltarea modificărilor ireversibile (ischemie avansată, necroză) ale insuficienţei vasculare caracteristice ergotismului.

Farmacocinetică. Efectele debutează imediat după începerea administrării şi dispar în câteva minute după încetarea perfuziei. Nitroprusiatul de sodiu este redus la nivelul muşchilor netezi, eliberând CN^- şi oxid nitric. Ionul cian este convertit prin acţiunea rodanazei hepatice la tiocianat, eliminat urinar. T1/2 mediu este 72 de ore.

Farmacotoxicologie. Toxicitatea este datorată excesivei vasodilataţii sau acumulării de ioni cian sau de tiocianat. Ultima cauză poate fi incriminată în cazul dozelor mari (peste 0,005 mg/kg/min), duratei mai mari de 24 ore de administrare, rezervelor reduse de tiosulfat, disfuncţiei renale. Apare anorexie, greaţă, astenie, transpiraţii, colaps, dezorientare, psihoză. Alte reacţii adverse: fibrilaţii musculare, hipotiroidie, hipertensiune de rebound după încetarea administrării.

Farmacoterapie. Tratamentul ergotismului; crizelor hipertensive.

Farmacografie. Se prepară soluţii în glucoză 5% cu concentraţia de 0,05-0,20 mg/ml. Doza iniţială: 0,0005-0,0015 mg/kg/min perfuzie i.v. (dacă nu s-a administrat alt hipertensiv). În general: 0,0005-0,008 mg/kg/min, în medie 0,003 mg/kg/min perfuzie i.v.

Farmacoepidemiologie. *CI*: gravide, copii. *Precauţii*: soluţia preparată se poate utiliza în maximum 4 ore; nu se amestecă cu nici o altă substanţă; flaconul de perfuzie trebuie protejat de lumină.

PIRIDOXINĂ

Proprietăţi fizico-chimice. Face parte din grupul vitaminelor B. Utilizarea terapeutică a piridoxinei implică folosirea clorhidratului de piridoxină (cristale incolore sau pulbere cristalină, inodore, cu gust uşor acru, uşor solubile în apă, greu solubile în alcool).

Farmacodinamie. Prin forma sa activă piridoxal-fosfat este coenzimă în reacţiile de decarboxilare, dezaminare, transaminare, transulfurare al aminoacizilor; participă la conversia triptofanului la 5-hidroxitriptamină, la sinteza glucozo-1-fosfatului din glicogen; intervine în hematopoieză, regenerarea ţesutului cutanat şi hepatic; are efect sedativ slab asupra SNC.

Farmacocinetică. Este convertită sub acţiunea piridoxinkinazei hepatice în piridoxal 5-fosfat (forma sa activă), care reprezintă 60% din forma circulantă a piridoxinei; T1/2 este de 15-20 de zile; forma activă este degradată de aldehidoxidaza hepatică la acid 4-piridoxic, eliminat urinar.

Farmacotoxicologie. La doze foarte mari sunt posibile: tahipnee, tulburări ale reflexelor posturale, paralizii, convulsii. Toleranţa la doze mari de piridoxină este caracteristică intoxicaţiei cu izoniazidă.

Farmacoterapie. Indicată în intoxicaţia acută cu izoniazidă, chiar în lipsa convulsiilor; intoxicaţia acută cu alcool (cazuri grave); prevenirea efectelor toxice ale izoniazidei în cadrul curelor de tratament.

Farmacografie. Se administrează i.v. 1 g piridoxină pentru fiecare gram de izoniazidă. Practic: 5 g i.v. în 5 minute, repetat la nevoie la 5-30 minute până la dispariţia convulsiilor.

Farmacoepidemiologie. *Interacţiuni*: piridoxina scade efectele barbituricelor, levodopei, fenitoinei; contraceptivele orale, hidralazina, penicilamina îi diminuă efectele.

PROPRANOLOL

Proprietăţi fizico-chimice. Clorhidratul de propranolol este o pulbere albă, amară, solubilă în apă şi alcool.

Farmacodinamie. Antagonist neselectiv al receptorilor beta-adrenergici, cu efect stabilizant de membrană şi fără activitate simpatomimetică intrinsecă. Acţiunea antiaritmică este rezultatul acţiunilor dromotrop, cronotrop, batmotrop negative datorită blocării receptorilor beta-adrenergici cardiaci. Antagonizează aritmiile produse de catecolamine, hidrocarburi anestezice, digitalice, metilxantine, agonişti beta-adrenergici. Scade consumul de oxigen al miocardului. Alte acţiuni: inotrop negativ, antihipertensiv.

Farmacocinetică. Circulă legat de proteinele plasmatice în proporţie de 90%; biotransformat renal; eliminat renal (metaboliţi); volumul de distribuţie este aproximativ 4 l/kg; T1/2 este aproximativ 4 ore.

Farmacotoxicologie. După administrare i.v. sunt posibile: hipotensiune arterială, bradicardie, bloc AV, bronhoconstricţie, tulburări ischemice periferice (mai frecvent la cei cu arterită, sindrom Raynaud).

Farmacoterapie. Tahiaritmii severe toxice cu beta-adrenomimetice, metilxantine.

Farmacografie. Uzual 1-3 mg i.v. lent. Se începe cu 1 mg/minut; dacă este necesar, la fiecare 2-3 minute se injectează din nou câte 1 mg/minut, până la 10 mg (pacient în stare de veghe) sau 5 mg (anestezie).

Farmacoepidemiologie. *CI*: bradicardie, bloc AV, astm bronşic, hipertensiune pulmonară severă, acidoză metabolică. Nu se utilizează în tratamentul de urgenţă al hipertensiunii arteriale. *Interacţiuni*: efectele sale sunt accentuate de cimetidină, ranitidină, hidralazină, nitroglicerină, fenitoină, chinidină, furosemid; sunt reduse de: barbiturice, tutun, rifampicină. Asocierea cu: blocante ale canalelor de calciu determină scăderea contractilităţii miocardului, tulburări de conducere AV, bradicardie sinusală; disopiramidă – insuficienţă cardiacă; ciclopropan, halotan, diazoxid, prazosin – deprimare cardiacă, aritmii.

PROTAMINĂ SULFAT

Proprietăţi fizico-chimice. Este un amestec de polipeptide bazice extrase din sperma salmonidelor. Se prezintă ca o pulbere albă sau gri-gălbuie, higroscopică, puţin solubilă în apă, uşor solubilă în alcool. Soluţia injectabilă sterilă este incoloră şi se prepară prin dizolvare în soluţie salină izotonă.

Farmacodinamie. Sulfatul de protamină (bază) formează cu heparina (acid) un complex stabil (sare) fără proprietăţi anticoagulante; opreşte prompt sângerarea şi normalizează rapid timpul de coagulare. Nu are efect faţă de anticoagulantele cumarinice.

Farmacocinetică. Neutralizarea heparinei apare în 5 minute după administrarea i.v. a unei doze adecvate de protamină.

Farmacotoxicologie. Reacţii adverse: greaţă, vărsături; dispnee, hipertensiune pulmonară, disfuncţie ventriculară dreaptă, bradicardie, hipotensiune arterială, neutropenie tranzitorie; rareori reacţii anafilactice (mai frecvent la diabeticii insulino-dependenţi trataţi cu forme de insulină care conţin protamină). În cazul injectării i.v. rapid: senzaţie de căldură, hiperemie şi posibil cele de mai sus.

Protamina interacţionează cu trombocitele, fibrinogen şi alte proteine plasmatice şi are acţiune anticoagulantă proprie, evidentă în cazul supradozării sale.

Farmacoterapie. Hemoragii acute determinate de supradozarea heparinei standard şi a heparinelor cu greutate moleculară mică (enoxparină, fraxiparină); antagonizează efectele anticoagulante ale heparinei după intervenţiile de chirurgie cardiacă.

Farmacografie. Doza maximă este de 25-50 mg i.v. lent sau în perfuzie i.v. (în 10 minute). Dacă nu se cunoaşte doza de heparină administrată, se injectează iniţial 1 ml protamină din soluţia 1% şi se repetă până la normalizarea timpului de protrombină. 1 mg neutralizează aproximativ 100 UI heparină standard.

Farmacoepidemiologie. *CI*: intoxicaţii cu anticoagulante orale. *Precauţii*: doza de protamină variază invers proporţional cu timpul scurs de la încetarea administrării heparinei; risc de reacţii alergice la cei cu hipersensibilitate la produsele de peşte; sarcină şi alăptare.

SĂRURI DE CALCIU (CLORURĂ DE CALCIU, GLUCONAT DE CALCIU)

Proprietăţi fizico-chimice. Clorura de calciu ($CaCl_2$) se prezintă ca o pulbere cristalină, incoloră, inodoră, cu gust sărat-amărui şi arzător; este solubilă în apă şi mai puţin în alcool. Gluconatul de calciu se prezintă ca o pulbere/granule albă, inodoră, insipidă; este puţin solubil în apă, practic insolubil în alcool, cloroform, eter.

Farmacodinamie. În organism calciul are importante roluri constitutive şi funcţionale. Ca^{2+} participă la menţinerea echilibrului hidroelectrolitic, a integrităţii membranelor celulare, a permeabilităţii capilarelor, la acţiunea hormonilor şi neurotransmiţătorilor, transmisia neuromusculară, contracţia muşchilor netezi şi striaţi; este implicat în procesul coagulării şi fagocitoză. În intoxicaţia cu blocante ale canalelor de Ca^{2+}, calciul suplimentar exogen combate blocarea influxului de calciu în celulă şi ameliorează conducerea AV, creşte frecvenţa sinusală, combate hipotensiunea.

Farmacocinetică. Reabsorbţie tubulară renală (98%).

Farmacotoxicologie. După administrare i.v. rapidă pot apărea greaţă, vomă, transpiraţii, paloare, hipotensiune. Supradoza de calciu determină sedare; tahiaritmii, asistolă; vasodilataţie, hipotensiune.

Farmacoterapie. Intoxicaţii cu blocante ale canalelor de calciu, fluor, fluoruri, glicoli, acid oxalic.

Farmacografie. Clorură de calciu 10%: 10 ml i.v lent în 5 minute; se poate repeta după 10-20 minute până la obţinerea răspunsului terapeutic. Gluconat de calciu 10%: 10–30 ml i.v.

repetabil după 10-15 minute sau în perfuzie 6-8 g/1000 ml glucoză 5% până la obținerea remisiunii complete.

Farmacoepidemiologie. *CI.*: Clorură de calciu: insuficiență renală gravă, nefrolitiază, hiperparatiroidie, hipercalcemie, hipervitaminoză D, plasmocitom, metastaze osoase. Gluconat de calciu: hipercalcemie, insuficiență renală severă, nefrocalcinoză, litiaza renală calcică, osteoporoză acută prin imobilizare, în timpul tratamentului cu digitalice, în condiții de hiperexcitabilitate miocardică. Interacțiuni: dozele mari pot crește efectul digoxinei cu risc de aritmii cardiace; gluconatul de calciu este incompatibil în soluție cu amfotericina B, cefalotina, kanamicina, novobiocina, streptomicina, tetraciclina, prometazina, bicarbonat de sodiu, sulfat de magneziu.

SIMPATOMIMETICE

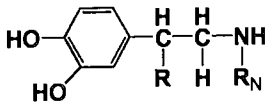


Fig. XXII.2. Structura chimică de bază a simpatomimeticelor utilizate în tratamentul intoxicațiilor

Sunt cuprinse epinefrina (adrenalina), levarterenolul (norepinefrina, noradrenalina), dopamina, dobutamina, izoproterenolul (izoprenalina) și prenalterolul.

Structura chimică de bază este prezentată în figura nr.XXII.2, iar particularitățile structurale și de activitate în tabelul nr. XXII.2.

TABELUL XXII.2

Particularități structurale și de activitate ale simpatomimeticelor utilizate în tratamentul intoxicațiilor

Substanță	*R*	*R_N*	*Agonist alfa adrenergic*	*Agonist beta-adrenergic*
Epinefrină	-OH	$-CH_3$	Alfa-1, alfa-2	Beta-1, beta-2
Norepinefrină	-OH	-H	Alfa-1, alfa-2	Predominant beta-1
Dopamină	-H	-H	Alfa-1 la concentrații foarte mari	Beta-1 la concentrații mari
Dobutamină	-H	*	Agonist/antagonist alfa-1, funcție de enantiomerul implicat	Beta-1, beta-2
Izoproterenol	-OH	$-CH(CH_3)_2$	Acțiune practic absentă	Beta-1, beta-2
Prenalterol**	-OH	$-CH(CH_3)_2$	Acțiune practic absentă	Predominant beta-1

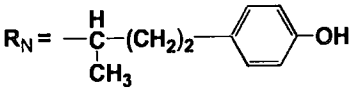


Fig. XXII.3. N-substituentul dobutaminei

Notă: R reprezintă gruparea de la atomul de carbon beta, iar R_N substituientul de la atomul de azot.

* N-substituentul din structura dobutaminei este reprezentat în figura nr. XXII.3

** Prenalterolul are o singură grupare -OH în poziția 4 a nucleului aromatic și o grupare $-OCH_2$ între nucleul aromatic și atomul de carbon beta.

Unele particularități structurale sunt determinante pentru diferențele în activitatea alfa- și beta-adrenergică. În general, cu cât este mai mare dimensiunea substituentului la atomul de azot, cu atât este mai mare activitatea beta-adrenergică. Epinefrina, care are o grupare N-metil, are activitate beta-2 mult mai pronunțată decât a norepinefrinei, dar mai mică decât a izoproterenolului. În general, activitatea alfa-adrenergică variază invers proporțional cu mărimea N-substituentului, dar este de remarcat că potența crește prin N-metilare. Activitatea alfa-adrenergică este mai mică la norepinefrină față de epinefrină și aproape absentă la izoproterenol și prenalterol.

(A se revedea la secțiunea III: Adrenomimetice)

EPINEFRINĂ (Adrenalină)

Proprietăți fizico-chimice. Clorhidratul de epinefrină este o substanță cristalizată, albă, inodoră, cu gust slab amar; hidrosolubilă, ușor oxidabilă la lumină cu modificarea culorii care devine roz, apoi brună. Pentru creșterea stabilității, soluția injectabilă conține metabisulfit de sodiu.

Farmacodinamie. Agonist al receptorilor alfa- și beta-adrenergici. În intoxicațiile cu compuși cardiotoxici deprimanți sunt importante, în special, efectele asupra cordului și vaselor sanguine. Cord: stimulare puternică prin creșterea conductibilității, excitabilității, forței contractile ventriculare; sistola este scurtată; crește frecvența cardiacă, volumul bătaie, debitul cardiac, consumul de oxigen miocardic. Vase sanguine: contracția sfincterelor precapilare, vasoconstricție arteriolară și venoasă în teritoriul cutaneo-mucos și renal (efecte alfa-1); vasodilatație în teritoriul mușchilor scheletici (efecte beta-2). Efectele asupra presiunii sanguine și rezistenței vasculare periferice depind de doză (cantități mici determină scăderea presiunii sanguine deoarece epinefrina are afinitate mai mare pentru receptorii beta-2 vasodilatatori decât pentru receptorii alfa constrictori), calea de administrare (i.v. – efecte rapide, s.c. – absorbție încetinită datorită vasoconstricției locale), densitatea și raportul dintre receptorii alfa- și beta-adrenergici la nivelul structurilor efectoare, asocierea cu antagoniști alfa-adrenergici (scade RVP și presiunea sanguină medie) sau beta-adrenergici neselectivi (vasoconstricție și efect presor semnificativ).

Aparat renal: scade eliminările de Na^+, K^+, Cl^-; volumul urinar poate fi crescut/ scăzut/ nemodificat; stimulează secreție de renină (efect beta-1); relaxează detrusorul și contractă sfincterul vezicii urinare și trigonul vezical. Aparat respirator: bronhodilatație (efect beta-2), scade secreția bronșică și edemul mucoasei, crește VEMS; presiunea venoasă și arterială pulmonară este crescută. Efecte metabolice: crește metabolismul bazal, glicemia, lactacidemia, concentrația sanguină a acizilor grași liberi. Alte efecte: midriază, tranzit intestinal și frecvența contrațiilor spontane reduse în general, favorizează transmisia neuromusculară.

Farmacocinetică. Inactivă pe cale orală datorită conjugării și oxidării în mucoasa gastrointestinală și hepatic; epinefrina circulantă este metabolizată rapid prin intervenția COMT și MAO, în special la nivel hepatic; metaboliții sunt eliminați renal; T1/2 este 2-3 minute.

Farmacotoxicologie. Sunt posibile aritmii (la hipertiroidieni; favorizate de afecțiuni cardiace degenerative; asocierea cu narcotice halogenate, ciclopropan, digitală); angină pectorală (la cei cu coronaropatii); hemoragii cerebrale (doze mari și/sau administrare i.v. rapidă) datorită creșterii bruște a tensiunii arteriale; edem pulmonar grav; paradoxal, accentuarea bronhoconstricției și stare de rău astmatic.

Farmacoterapie. Intoxicații cu beta-blocante adrenergice, calciu blocante, alți compuși cardiotoxici deprimanți (combaterea hipotensiunii, bradicardiei, asistoliei); reanimare cardiacă; urgențe alergice (șoc anafilactic, criza de astm bronșic).

Farmacografie. Intoxicația cu beta-blocante: 0,5 mg/oră i.v. până la maxim 10 mg i.v.; tratamentul hipotensiunii grave: 0,001 mg/min perfuzie i.v., doză care se poate crește la fiecare 5 minute, în funcție de răspunsul clinic; anafilaxie: 0,001-0,004 mg/kg/min perfuzie i.v. sau 0,5-1 ml soluție 1/10000 i.v. la fiecare 5-10 minute.

Farmacoepidemiologie. *CI*: hipertensiune, cardiopatie ischemică, infarct miocardic, cord pulmonar, tahiaritmii, AVC recent, narcoză cu hidrocarburi halogenate, ciclopropan. *Precauții*: la vârstnici, copii, hipertiroidieni, diabetici, sarcină, boli cardiace degenerative; se utilizează imediat după prepararea soluției deoarece oxidează imediat la aer sau la lumină. *Interacțiuni*: asocierea cu halotan, ciclopropan, cloroform, digitalice favorizează aritmiile cardiace; asocierea cu alfa-adrenolitice, fenotiazine, tioxantene, butirofenone poate determina hipotensiune marcată; asocierea cu cofeină sau pentetrazol poate determina edem pulmonar acut. *Incompatibilă*: cu soluții alcaline; soluții cu trometamină, vitamină C, atropină sulfurică, carbenicilină, cefalotină, cloramfenicol hemisuccinat, clorpromazină clorhidrică, penicilina G, tetraciclină clorhidrică, meticilină sodică, novobiocină sodică.

LEVARTERENOL (Noradrenalină, Norepinefrină)

Proprietăţi fizico-chimice. Bitartratul de noradrenalină este o substanţă cristalină, hidrosolubilă, uşor oxidabilă, instabilă la pH alcalin.

Farmacodinamie. Agonist al receptorilor alfa şi beta-1, cu acţiune relativ redusă asupra receptorilor beta-2 adrenergici. În organism reprezintă 10-20% din catecolaminele glandelor medulosuprarenale şi este mediatorul major eliberat de terminaţiile nervilor postganglionari simpatici. Noradrenalina produce efecte în special la nivel cardiovascular. Cord: creşte forţa de contracţie; volumul bătaie este crescut dar frecvenţa şi debitul cardiac sunt nemodificate sau scăzute. Vase sanguine: arterioloconstricţie intensă, venoconstricţie mai redusă, rezultând creşterea RVP. Consecinţele sunt: hipertensiune arterială sistolo-diastolică, hipertensiune pulmonară, scăderea fluxului sanguin în teritoriile cutanat, hepatic, splanhnic şi mai puţin la nivel renal şi în muşchii striaţi. La doze mari are efecte metabolice similare adrenalinei. Efectele sunt diminuate de hiponatremie, acidoză, hipoxie, concentraţii scăzute de hormoni corticosteroizi.

Farmacocinetică. Ineficace după administrare orală; degradat de acţiunea COMT şi MAO; excreţie renală (metaboliţi şi 1-5% netransformat).

Farmacotoxicologie. Administrarea paravenoasă este cauză de necroză tisulară locală (fentolamina în infiltraţii locale, administrată precoce, antagonizează vasoconstricţia excesivă); injectarea în venele gleznei poate produce gangrena extremităţii. Reacţiile adverse sunt similare cu ale adrenalinei. Sunt posibile aritmii (favorizate de asocierea cu halotan, ciclopropan, tricloretilen, digitală, chinidină sau de administrarea la hipertiroidieni), dispnee, cefalee, stimularea SNC. Supradozajul determină: hipertensiune, angor, transpiraţii.

Farmacoterapie. Combaterea hipotensiunii în intoxicaţii cu alfa-blocante adrenergice, compuşi cardiotoxici deprimanţi, venodilatatoare, ganglioplegice; starea de şoc.

Farmacografie. 0,004-0,008 mg/min perfuzie i.v. cu soluţie de concentraţie 0,004 mg/ml (4 mg noradrenalină într-un litru de glucoză 5% sau soluţie clorurosodică izotonă). Se poate creşte viteza perfuziei la fiecare 5-10 minute, în funcţie de răspunsul clinic.

Farmacoepidemiologie. *CI*: aritmii cardiace, hipertensiune, injectarea în venele membrelor inferioare la vârstnici sau la cei cu ocluzie vasculară periferică; narcoză cu halotan, ciclopropan, tricloretilen; digitalizaţi; hipertiroidieni. *Precauţii*: necesară monitorizarea frecventă a tensiunii arteriale; se corectează în prealabil volemia, diselectrolitemia, acidoza, hipotermia; se schimbă locul perfuziei dacă apare paloare de-a lungul venei perfuzate. *Interacţiuni*: asocierea cu antidepresive triciclice, rezerpină, guanetidină, metildopa creşte efectul presor; asocierea cu saluretice, alfa-adrenolitice scade efectul presor. *Incompatibilă* cu soluţii alcaline şi cu soluţii conţinând amobarbital sodic, vitamina C, carbenicilină, cefalotină sodică, fenitoină sodică, fenobarbital sodic, nitrofurantoin sodic, meticilină sodică, novobiocină sodică, pentobarbital sodic, tiopental sodic, streptomicină sulfurică, tetraciclină clorhidrică, sulfizoxazol, oxitocină.

DOPAMINĂ

Proprietăţi fizico-chimice. Pulbere albă cristalină, solubilă în apă, alcool.

Farmacodinamie. Activează receptorii alfa- şi beta-adrenergici (direct şi indirect prin eliberarea norepinefrinei din terminaţiile nervoase) precum şi receptorii dopaminergici. Efectele depind de doză. La doze mici (între 0,0015 şi 0,005-0,010 mg/kg/minut): vasodilataţie renală, mezenterică, coronariană, cerebrală; creşte fluxul sanguin renal, diureza şi natriureza; efectele sunt rezultatul activări receptorilor dopaminergici D_1 vasculari. La doze mai mari (0,010 mg/kg/minut): stimulare cardiacă (creşte forţa de contracţie, conducerea AV, frecvenţa şi debitul cardiac) prin activarea – direct şi indirect – receptorilor beta-1 adrenergici; creşte presiune arterială sistolică, influenţează nesemnificativ presiunea diastolică. La doze mici şi intermediare nu modifică RVP. La doze mari (mai mari de 0,015-0,020 mg/kg/minut): creşte RVP (arteriolo- şi venoconstricţie) şi presiunea în capilarele pulmonare prin activarea receptorilor alfa-1 adrenergici.

Farmacocinetică. Inactivă oral; administrată i.v. urmează calea metabolică a catecolaminelor, fiind rapid transformată în noradrenalină şi metaboliţi proprii; T1/2 este 2 minute; nu traverseaza bariera hematoencefalică. Efectele debutează la 5 minute după administrarea i.v. şi durează mai puţin de 10 minute.

Farmacotoxicologie. Sunt posibile: tahicardie, aritmii, angor, hipertensiune, cefalee, greaţă, vărsături; necroză ischemică locală (administrare paravenoasă în cantităţi mari); gangrena degetelor (perfuzie i.v. prelungită). Supradozajul poate duce la activitate simpatomimetică excesivă; hipertensiunea arterială marcată se tratează cu izoproterenol, iar celelalte efecte se combat cu alfa- sau beta-adrenolitice.

Farmacoterapie. Dopamina antagonizează specific scăderea debitului cardiac şi a tensiunii arteriale în intoxicaţia cu beta-blocante, şi nespecific situaţii similare produse de alţi compuşi cardiotoxici.

Farmacografie. Se începe cu 0,002-0,005 mg/kg/minut perfuzie i.v. şi se creşte gradat până la 0,020-0,050 mg/kg/minut sau mai mult, în funcţie de tensiune arterială, debitul cardiac şi urinar.

Farmacoepidemiologie. *CI*: feocromocitom, tahiaritmii. *Precauţii*: la vârstnici, în caz de infarct miocardic, hipertensiune, sindrom Raynaud, hipertiroidie, hipertensiune portală, insuficienţă respiratorie acută; doza se reduce dacă scade debitul urinar, apar tahicardie sau aritmii; oprirea administrării se face lent. *Interacţiuni*: se evită asocierea cu fenitoina i.v., tolazolină (hipotensiune); ergotamină (ischemie periferică şi gangrenă); antidepresive triciclice (impredictibilitatea răspunsului); IMAO (creşte marcat concentraţia şi efectele dopaminei). Inversează acţiunea antihipertensivelor.

DOBUTAMINĂ

Farmacodinamie. Efectele dobutaminei sunt rezultatul efectelor exercitate de cei 2 stereoizomeri care alcătuiesc amestecul racemic utilizat terapeutic. Izomerul (-) este agonist al receptorilor alfa-1 adrenergici, capabil să producă efecte vasopresoare, care pot fi blocate de izomerul (+), antagonist al receptorilor alfa-1. Ambii izomeri sunt agonişti ai receptorilor beta-adrenergici.

Cord: are efect inotrop pozitiv şi creşte debitul cardiac; are efect cronotrop mai redus decât izoprenalina la doze inotrop – echivalente. Vase sanguine: RVP relativ nemodificată, posibil datorită stabilirii unui echilibru între efectele vasoconstrictoare α_1 mediate şi efectele vasodilatatoare beta-2 mediate.

La doze sub 0,010 mg/kg/minut creşte debitul cardiac, fără modificări importante ale tensiunii arteriale; în caz de insuficienţă cardiacă, creşte volumul –bătaie şi debitul cardiac fără modificări importante ale frecvenţei cardiace, scade RVP, presiunea în capilarele pulmonare şi presiunea de umplere a ventriculului stâng, creşte debitul coronarian, fluxul sanguin renal şi diureza. Efectele sale hemodinamice sunt mai stabile decât ale dopaminei deoarece acţionează exclusiv direct asupra receptorilor adrenergici.

Farmacocinetică. Inactivă în administrare orală; biotransformată rapid la 3-O-metildobutamină şi conjugaţi; eliminată renal (metaboliţi); T1/2 este aproximativ 2 minute. Debutul

efectelor este rapid, nu este necesară doză de încărcare, concentraţia de echilibru se atinge în 10 minute de la începerea perfuziei.

Farmacotoxicologie. Sunt posibile: tahicardie, aritmii, hipertensiune, dispnee; angor (creşte necesarul de oxigen al miocardului). Eficacitatea scade după câteve zile de administrare, datorită instalării toleranţei.

Farmacoterapie. Utilizată pentru antagonizarea deprimării miocardice din intoxicaţiile cu beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu şi alţi compuşi cardiotoxici deprimanţi, uneori în asociere cu dopamina.

Farmacografie. 0,001-0,010 mg/kg/minut perfuzie continuă i.v. în funcţie de frecvenţa cardiacă, tensiunea arterială, debitul cardiac, diureză. Se poate ajunge la 0,040 mg/kg/minut.

Farmacoepidemiologie. *Precauţii*: aritmii cardiace. *Incompatibilă* cu soluţii alcaline.

IZOPROTERENOL (Izoprenalină)

Proprietăţi fizico-chimice. Clorhidratul de izoproterenol este o pulbere cristalină albă, inodoră, hidrosolubilă, cu gust amar slab.

Farmacodinamie. Agonist beta-adrenergic neselectiv cu afinitate foarte redusă pentru receptorii alfa-adrenergici. Efectele sunt evidente la nivelul inimii (stimulare), muşchilor netezi (relaxare, în special dacă tonusul este crescut) şi la nivel metabolic. Cord: produce efecte cronotrop, batmotrop, inotrop, dromotrop pozitive; creşte consumul de oxigen, debitul cardiac. Vase sanguine: scade RVP, în special în patul vascular muscular, renal, mezenteric; produce hipotensiune diastolică cu normo- sau hipertensiune sistolică.

Aparat respirator: bronhodilatator, creşte capacitatea vitală. Aparat digestiv: scade tonusul şi motilitatea tubului digestiv. Efecte metabolice: produce lipoliză, hiperglicemie.

Farmacocinetică. Metabolizat în ficat şi alte ţesuturi de COMT (MAO are acţiune redusă). Efectul se instalează în 5-15 minute şi durează 90-180 minute.

Farmacotoxicologie. Produce frecvent reacţii adverse. Cord: ischemie miocardică, angor, extrasistole, tahicardie, aritmii. SNC: hiperexcitabilitate, anxietate, insomnie, cefalee, tremor.

Farmacoterapie. Corectarea tulburărilor de conducere (bradicardie, bloc, torsada vârfurilor) în intoxicaţii cu beta-blocante şi compuşi cardiotoxici; util în tratamentul BPOC.

Farmacografie. Intoxicaţia cu beta-blocante: 1-5 mg/oră perfuzie i.v.; doza poate fi crescută la 5-20 mg în prima oră de tratament; pentru stopul cardiac: 0,2 mg i.m. sau s.c. sau 0,02-0,06 mg i.v. (sau 1-3 ml soluţie preparată prin diluarea a 0,2 mg izoprenalină în 9 ml soluţie glucoză 5%); pentru hipotensiune şi insuficienţă circulatorie acută: 1 ml/min perfuzie i.v. cu soluţie având 0,2 mg izoprenalină în 100 ml glucoză 5% (frecvenţa cardiacă nu trebuie să depăşească 120 bătăi/minut).

Farmacoepidemiologie. *CI*: acidoză, tireotoxicoză, cardiopatie ischemică; afecţiuni cardiace organice şi aritmii; copii sub 7 ani. *Precauţii*: în caz de diabet, hipertensiune, la vârstnici; dacă există şoc hipovolemic, se administrează după refacerea volemiei. *Interacţiuni*: efectele sunt crescute de adrenalină şi simpatomimetice (accentuarea efectelor cardiace), cafeină (stimulare accentuată cardiacă şi nervoasă), antidepresive triciclice; alcoolul îi diminuează efectele.

PRENALTEROL

Farmacodinamie. Acţionează predominant receptorii beta-1 adrenergici, având efect inotrop pozitiv şi cronotrop redus.

Farmacocinetică. Biotransformat rapid; T1/2 este 3 minute.

Farmacotoxicologie. Aritmii, extrasistole, angor; hiperexcitabilitate SNC.

Farmacoterapie. Intoxicaţii cu beta-blocante adrenergice; insuficienţă cardiacă în caz de infarct miocardic sau şoc.

Farmacografie. Intoxicaţii cu beta-blocante 2-5 mg i.v. în 5 minute, repetabil până la doza maximă de 20 mg; insuficienţă cardiacă: 0,5 mg/minut perfuzie i.v. (doza totală 20 mg).

Farmacoepidemiologie. *Precauţii*: angor, cardiomiopatie obstructivă subvalvulară, diabet, hipopotasemie şi sarcină; se administrează după corectarea hipovolemiei.

3.3. ANTIDOTURI NESPECIFICE

BICARBONAT DE SODIU

Proprietăţi fizicochimice. Are formula chimică $NaHCO_3$ şi este o pulbere cristalină, albă, cu gust sărat, leşietic, solubilă în apă şi practic insolubilă în alcool. Soluţia 8,4% corespunde la 1 mEq/ml.

Farmacodinamie. Prin alcalinizare plasmatică şi urinară este micşorată capacitatea de trecere prin membrane a toxicelor acide (creşte gradul de ionizare) fiind redusă pătrunderea la locurile de acţiune şi respectiv crescută eliminarea urinară a acestora.

Acidoza metabolică cu hiatus anionic, caracteristică intoxicaţiei cu salicilaţi, este compensată prin aportul exogen de HCO_3^- şi consecutiv este împiedicată pătrunderea intracelulară a toxicului.

Este eficace în cazul hipotensiunii, lărgirii complexului QRS, blocului AV, tahiaritmiilor asociate cardiotoxicităţii determinate de supradozele de antidepresive triciclice, antiaritmice de clasă Ia şi Ic (posibil datorită efectelor cardioprotectoare ale sodiului extracelular şi osmolarităţii crescute).

Farmacotoxicologie. Sunt posibile: hipertensiune arterială, aritmii grave şi edem pulmonar acut (supraîncărcare volemică şi permeabilitate capilară pulmonară crescută).

Farmacoterapie. Indicat pentru creşterea eliminării urinare a: salicilaţilor, barbituricelor, metotrexatului, clorpropamidei; corecţia acidozei în intoxicaţiile cu salicilaţi, izoniazidă, fier, metilxantine, antidepresive triciclice; tratamentul antiaritmic în intoxicaţii cu antidepresive triciclice, antiaritmice de clasă Ia şi Ic; util uneori în tratamentul tahiaritmiilor ventriculare asociate cu prelungirea intervalului QT şi conducere intraventriculară anormală în intoxicaţii cu fenotiazine.

Farmacografie. 1-3 mEq/kg în perfuzie i.v. pentru a menţine pH-ul sangvin la 7,5 şi pH-ul urinar între 7,5-8; ca antiaritmic: 50-100 mEq bolus i.v.

Farmacoepidemiologie. *CI*: alcaloză; insuficienţă renală; edem cerebral; hipertensiune arterială; insuficienţă cardiacă congestivă. *Interacţiuni*: poate creşte efectele amfetaminei, meperidinei, efedrinei, chinidinei şi scade efectele anticoagulantelor, acidului nalidixic, fierului, penicilinelor, pentobarbitalului, fenibutazonei, salicilaţilor, sulfamidelor, tetraciclinelor. *Incompatibil* în soluţie cu ACTH, atropină sulfurică, clorură şi gluconat de calciu, efedrină sulfurică, insulină, lidocaină clorhidrică, meperidină, morfină sulfurică, penicilină G potasică sau sodică, procaină, streptomicină, sulfat de magneziu, tiopental sodic, vitamine din complexul B.

CĂRBUNE ACTIVAT

Proprietăţi fizicochimice. Este o pulbere neagră, puţin solubilă în apă, obţinută prin combustia materialelor organice. Activarea se produce prin îndepărtarea materialelor adsorbite şi prin diminuarea mărimii particulelor, crescând astfel suprafaţa de acţiune a cărbunelui.

Farmacodinamie. Are capacitatea să adsoarbă anumite substanţe toxice. Proprietăţile adsorbante sunt corelate cu geneza forţelor de interacţiune de tip legături de hidrogen, ion-ion, dipol-dipol şi van der Waals. Pentru o adsorbţie optimă este necesar ca substanţele să fie cât mai puţin ionizate şi să fie dizolvate.

În plus faţă de simpla adsorbţie este acceptată existenţa unui mecanism suplimentar de exsorbţie enterocapilară prin care compuşii din sânge retrodifuzează în lumenul intestinal. Acest mecanism creşte eliminarea toxicului, eficacitatea sa fiind dependentă de fluxul sanguin, afinitatea toxicului pentru cărbunele activat, existenţa unei lungi faze de distribuţie a medicamentului, volumul de distribuţie redus al acestuia şi legarea redusă de albuminele plasmatice. Acest mecanism explică eficacitatea cărbunelui activat în eliminarea unor toxice care au o circulaţie enterohepatică redusă sau absentă. Eficacitatea cărbunelui activat este condiţionată şi de timpul scurs de la ingestia toxicului (variaţie invers proporţională), cantitatea de cărbune administrată (variaţie direct proporţională). Practic, eficienţa maximă se obţine în prima oră de la ingestia toxicului.

Este practic ineficient în adsorbţia acizilor şi bazelor minerale, cianurilor înalt disociate, fluorurilor, metalelor (fier, litiu), alcoolilor, glicolilor, hidrocarburilor alifatice şi a altor substanţe anorganice.

Farmacocinetică. Nu se absoarbe din tubul digestiv; împreună cu toxicul adsorbit se elimină prin fecale.

Farmacotoxicologie. Nu are acţiune toxică directă. Sunt posibile: greaţă, vărsături, constipaţie (uneori diaree), colorarea scaunelor în negru. Complicaţii: aspiraţie, obstrucţie intestinală, infecţie (colmatarea cărbunelui).

Farmacoterapie. Decontaminare internă şi creşterea eliminării toxicului în intoxicaţii cu: salicilaţi, barbiturice, antidepresive triciclice, paracetamol, glutetimidă, fenitoină, digitalice, teofilină, dapsonă, metotrexat, nadolol, fenilbutazonă, piroxicam, chinină, sotalol, izoniazidă, penicilamină, amiodaronă şi a alte substanţe organice şi anorganice.

Farmacografie. 1-2 g/kg (minim 15 g) pe cale orală sub formă de suspensie (8 ml lichid/1g cărbune) sau pastă cu apă la fiecare 2-4 ore. Doza uzuală la adult este de 60-100 g.

Farmacoepidemiologie. *CI*: ingestie de substanţe corozive (împiedică vizualizarea leziunilor prin endoscopie); nu se administrează înainte, concomitent, sau imediat după siropul de ipeca şi după un antidot oral.

CLORURĂ DE AMONIU

Proprietăţi fizicochimice. Are formula chimică NH_4Cl şi este o pulbere cristalină albă, inodoră, cu gust arzător şi sărat, solubilă în apă, glicerol, foarte puţin solubilă în alcool.

Farmacodinamie. Prin acidifiere plasmatică şi urinară este micşorată capacitatea de trecere prin membrane a toxicelor bazice (creşte gradul de ionizare) fiind redusă pătrunderea la locurile de acţiune şi respectiv crescută eliminarea urinară a acestora.

Farmacoterapie. Indicat pentru creşterea eliminării urinare a amfetaminei, cocainei, fenciclidinei, stricninei, clorochinei, anestezicelor locale, chinidinei, chininei, simpatomimeticelor, tocainidei în intoxicaţiile cu aceste substanţe; corectează alcaloza metabolică.

Farmacografie. 2 g/6 ore p.o. (maxim 12 g/zi), iar pentru calea i.v. 1,5 g din soluţia 1-2% la 6 ore (maxim 6 g/zi). pH-ul urinar trebuie să fie menţinut între 5,5-6.

Farmacoepidemiologie. *CI*: insuficienţă renală şi/sau hepatică, mioglobinurie.

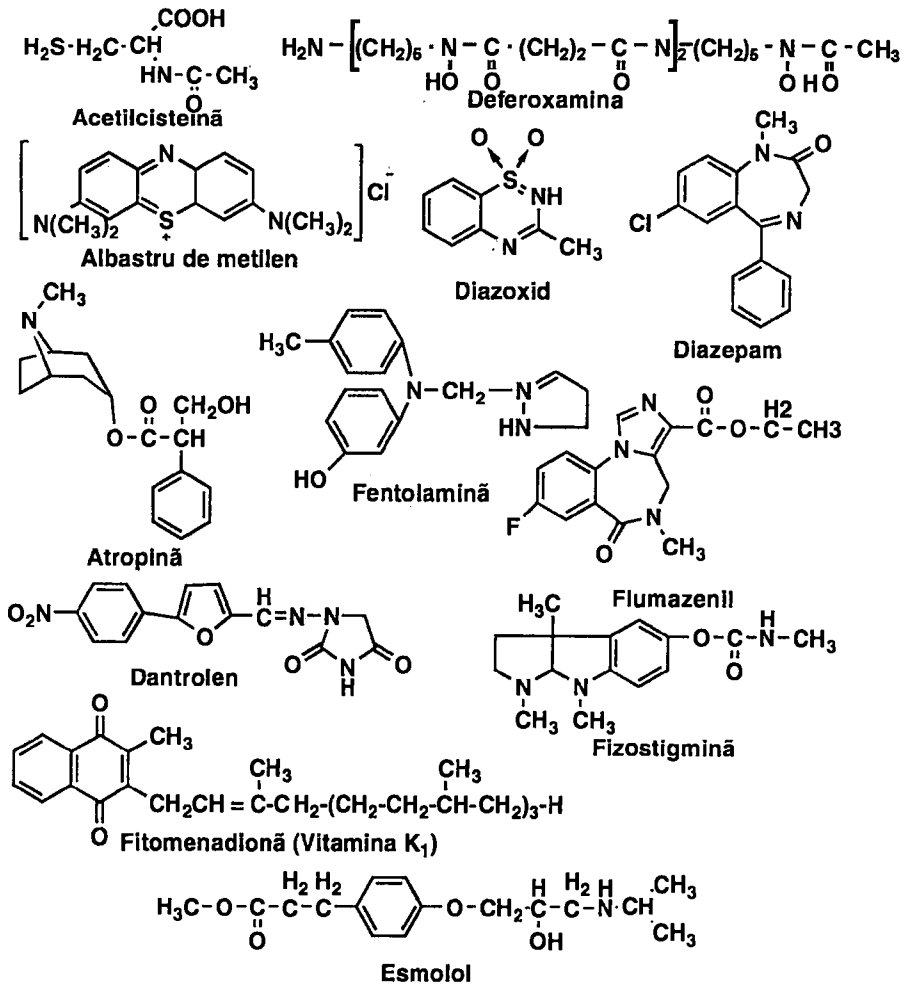


Fig. XXII.4. Structura chimică a unor antidoturi utilizate în tratamentul intoxicaţiilor cu medicamente

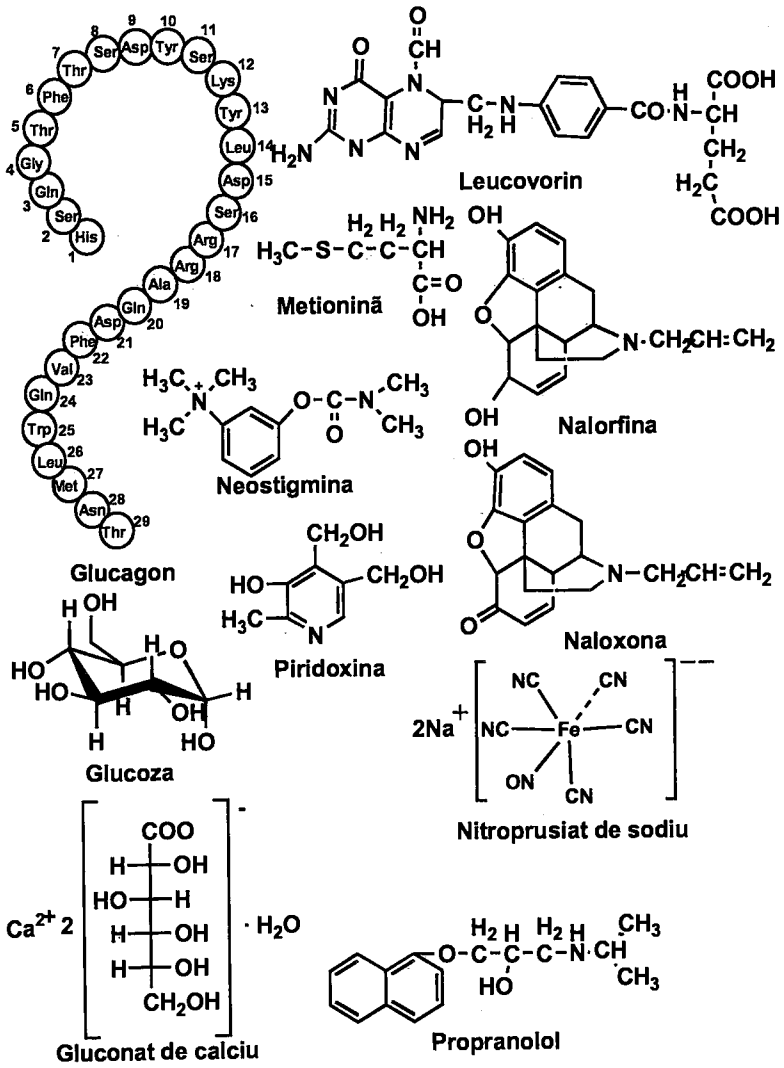


Fig. XXII.4. Structura chimică a unor antidoturi utilizate în tratamentul intoxicaţiilor cu medicamente *(continuare)*

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Cotrău M., Popa L., Stan Th., Preda N., Kincses-Ajtay M. – Toxicologie, Editura Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1991
2. Cristea Aurelia Nicoleta – Farmacologie, Editura Medicală, Bucureşti, 2003
3. Dobrescu D. – Farmacoterapie practică, vol. 1 şi 2, Editura Medicală, Bucureşti, 1989
4. Ellenhorn M.J. – Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, Williams & Wilkins, 1997, Ediţia a II-a
5. Hartman J.G., Limbird L.E. (Editors); Alfred Goodman Gilman (Consulting editor), Goodman & Gilman`s – The pharmacological basis of therapeutics, McGraw Hill Medical Publishing Division, 2001, Ediţia X
6. Harrison T.R. – Principiile Medicinei Interne – vol. 1, 2, Editura Teora, Bucureşti, 1998/ 2003, a 14-a Ediţie, ediţia a II-a în limba română
7. Herfindal E.T., Gourley D.R. – Textbook of Therapeutics: Drug and Disease Management, Williams & Wilkins, Baltimore, 1996, Ediţia a VI-a
8. Katzung B.G. – Basic & Clinical Pharmacology, Appleton & Lange, East Norwalk, 1998, Ediţia a VII-a
9. Mogoş Gh., Sitcai N. – Toxicologie clinică, Editura Medicală, Bucureşti, 1990
10. Mutschler E, Derendorf H.– Drug Actions – Basic principles and Therapeutic Aspects, medpharm Scientific Publishers Stuttgart, 1995
11. Niculescu T. – Manual de patologie profesională, Editura Medicală, Bucureşti, 1985
12. Valeriu R. – Dicţionar medical - Editura Medicală, Bucureşti, 2001
13. Voicu V., Macovei R., Miclea L. – Ghid de toxicologie clinică, Editura Medicală Amalteea, Bucureşti, 1999
14. Voicu V., Macovei R., Miclea L. – Toxicologie clinică, Editura Albatros, Bucureşti, 1997
15. *** – "Guidelines for Poison Control", publicate de IPCS, WHO, Unep and ILO, Geneva, 1997
16. *** – Agenda Medicală 2003, Editura Medicală, Bucureşti, 2003
17. *** – Agenţia Naţională a Medicamentului – Nomenclatorul produselor medicamentoase de uz uman 2003, Editura Medicală, Bucureşti, 2003
18. *** – Farmacopeea Română, Editura Medicală, Bucureşti, 1998, Ediţia a X-a

ANEXA 1

CLASIFICAREA MEDICAMENTELOR ÎN FUNCȚIE DE MECANISMELE LA NIVELUL TRANSMISIILOR SINAPTICE

Grupele farmacodinamice care acționează la **nivelul transmisiei colinergice**

Medicamente care influențează **direct** transmisia în sens **stimulator (acetilcolinomimetice)**

Grupa farmacoterapeutică	*Reprezentanți (D.C.I.)*	*Mecanism de acțiune*
Antiglaucomatoase	Pilocarpina	Agonist al receptorilor neuroefectori M_3 (aceticolinomimetic)
Antiatonice intestinale și vezicale	Carbacolina Betanecol	Agonist al receptorilor neuroefectori M_3 (aceticolinomimetic)
Vasodilatatoare	Metacolina	Agonist al receptorilor neuroefectori M_2 (aceticolinomimetic)
Analeptice respiratorii	Lobelina	Agonist N_1 (nicotinomimetic)
Curarizante depolarizante	Decametoniu Suxametoniu	Agonist al receptorilor neuroefectori N_2 din placa motorie, cu afinitate mare pentru receptori

Medicamente care influențează **direct** transmisia în sens **inhibitor (anticolinergice)**

Grupa farmacoterapeutică	*Reprezentanți (D.C.I.)*	*Mecanism de acțiune*
Antiparkinsoniene	Trihexifenidil Benzatropina Biperiden Orfenadrina Prociclidina	Anticolinergic central
Midriatice	Atropina Ciclopentolat Eumidrina Homatropina Tropicamida	Antagonist al receptorilor neuroefectori M_3
Antispastice digestive	Atropina Butilscopolamoniu Clidiniu Fenpipramida Metantelina Otiloniu Oxifenciclimina Oxifenoniu Propantelina	Antagonist al receptorilor neuroefectori M_3
Antispastice urinare	Isopropamida Emepronium Oxibutinin Propiverin Tolterodin	Antagonist al receptorilor neuroefectori M_3
Hiposecretoare gastrice	Pirenzepina Telenzepina	Antagonist al receptorilor ganglionari M_1 și al receptorilor neuroefectori M_3
Antiastmatice bronhodilatatoare	Ipratropium	Antagonist al receptorilor neuroefectori M_3
Antihipertensive	Hexametoniu Trimetafan	Antagonist al receptorilor ganglionari N_1 (ganglioplegic)
Curarizante antidepolarizante	Alcuronium Atracurium Dimetiltubocurarina Doxacurium D-tubocurarina Galamina Mivacurium Pancuronium Pipecuronium Rocuronium Vecuronium	Antagonist al receptorilor neuroefectori N_2 din placa motorie

Medicamente care influențează **indirect** transmisia în sens **stimulator (anticolinesterazice = inhibitoare ale acetilcolinesterazei)**

Grupa farmacoterapeutică	*Reprezentanți (D.C.I.)*	*Mecanism de acțiune*
Antiglaucomatoase (prin mediere muscarinică)	Fisostigmina Neostigmina	Anticolinesterazice moderat reversibile
	Paraoxon Ecotiofat	Anticolinesterazice ireversibile
Antiatonice gastrointestinale și vezicale (prin mediere muscarinică)	Neostigmina Piridostigmina Distigmina	Anticolinesterazice moderat reversibile
Antimiastenice (prin mediere nicotinică)	Edrofoniu	Anticolinesterazic ușor reversibil
	Neostigmina Distigmina Piridostigmina	Anticolinesterazice moderat reversibile
Antidot în intoxicația produsă de curarizante antidepolarizante (prin mediere nicotinică)	Edrofoniu	Anticolinesterazic ușor reversibil
	Fisostigmina Neostigmina	Anticolinesterazice moderat reversibile
Medicația bolilor degenerative (demența Alzheimer)	Donepezil Rivastigmina	Anticolinesterazice cerebrale

Grupele farmacodinamice care acționează la **nivelul transmisiei adrenergice**

Medicamente care influențează **direct** transmisia în sens **stimulator (adrenomimetice)**

Grupa farmacoterapeutică	*Reprezentanți (D.C.I.)*	*Mecanism de acțiune*
Vasoconstrictoare generale (antihipotensive)	Noradrenalina Adrenalina Efedrina Etilefrina Fenilefrina* Metoxamina* Metaraminol* Midodrina	Agonist alfa (neselectiv sau selectiv alfa-1*)
Vasoconstricoare locale (decongestionante ale mucoasei nazale și oculare)	Adrenalina Efedrina Nafazolina* Xilometazolina* Oximetazolina* Tetrizolina*	Agonist alfa (neselectiv sau selectiv alfa-1*)
Antimigrenoase active în criză (vasoconstrictoare predominant cerebrale)	Ergotamina Dihidroergotamina	Agonist parțial al receptorilor adrenergici alfa (alfa-1 și alfa-2) și serotoninergici 5-HT_1
Stimulante cardiace	Adrenalina Efedrina Dopamina Isoprenalina Dobutamina* Prenalterol* Pirbuterol*	Agonist beta (neselectiv sau selectiv beta-1*)
Antiastmatice	Adrenalina Efedrina Isoprenalina Bambuterol*	Agonist beta (neselectiv sau selectiv beta-2*)

Grupa farmacoterapeutică	*Reprezentanți (D.C.I.)*	*Mecanism de acțiune*
	Clenbuterol* Fenoterol* Formoterol* Orciprenalina* Salbutamol * Salbuterol* Terbutalina*	
Tocolitice	Isoxuprina Ritodrina Terbutalina	Agonist beta-2
Vasodilatatoare cerebrale și periferice	Bametan Isoxuprina Bufenina	Agonist beta-2

Medicamente care influențează **direct** transmisia în sens **inhibitor (adrenolitice)**

Grupa farmacoterapeutică	*Reprezentanți (D.C.I.)*	*Mecanism de acțiune*
Vasodilatatoare antiischemice, centrale și periferice	Dihidroergotoxina Nicergolina Fentolamina Tolazolina Dibenamina* Fenoxibenzamina*	Antagonist alfa (neselectiv sau selectiv alfa-1*)
Antihipertensive	Doxazosin Prazosin Trazosin	Antagonist alfa-1
	Acebutolol* Alprenolol Atenolol* Betaxolol* Bisoprolol* Celiprolol* Esmolol* Labetalol Metoprolol* Nadolol Nebivolol* Oxprenolol Pindolol Propranolol Sotalol Talinolol* Tertatolol	Antagonist beta (neselectiv sau selectiv beta-1*) = beta-blocant
	Carvedilol	Antagonist alfa și beta
Medicamente active în hipertrofia benignă de prostată	Doxazosin Terazosin Alfluzosin Tamsulosin	Antagonist alfa-1
Antiaritmice (clasa 2, cf. clasificării Vaughan-Williams)	Beta blocante (vezi)	Antagonist beta (neselectiv sau selectiv beta-1*)
Antianginoase	Beta blocante (vezi)	Antagonist beta (neselectiv sau selectiv beta-1*)
Antiglaucomatoase	Betaxolol Carteol Timolol	Antagonist beta

Medicamente care influențează **indirect** transmisia în sens **stimulator (acțiune în metabolismul neuromediatorului)**

Grupa farmacoterapeutică	*Reprezentanți (D.C.I.)*	*Mecanism de acțiune*
Antidepresive	Amitriptilina Doxepina Imipramina Nortriptilina	Inhibitoare *neselective* ale recaptării NA și 5-HT din fanta sinaptică
	Amfebutamona Amoxapina Bupropion Mianserin Milnacipran Tianeptin Trazodon Venlafaxin Viloxazin	Antidepresive *atipice*, inhibitoare slabe și neselective ale recaptării NA și/sau 5-HT, fără sau și cu DA
	Dezipramina Maprotilina Oxaprotilina Reboxetin	Inhibitoare *selective* ale recaptării NA
	Mirtazapin	Blocante ale receptorilor alfa-2 presinaptici, din auto- și hetero-sinapsele angrenajului sinaptic adreno-serotoninergic.
	Moclobemid	IMAO-A, selectiv și reversibil
Vasoconstrictor local și general	Efedrina	Stimularea eliberării NA
Anorexigene	Fenmetrazina Metilfenidat	Stimularea eliberării NA
Analgezice morfinomimetice	Tramadol	Inhibarea recaptării NA, cu stimularea consecutivă a autoreceptorilor alfa-2

Medicamente care influențează **indirect** transmisia în sens **inhibitor (simpatolitice)**

Grupa farmacoterapeutică	*Reprezentanți (D.C.I.)*	*Mecanism de acțiune*
Antihipertensive	Reserpina Guanetidina	Depleția veziculelor de neuromediator
	Clonidina Moxonidina Rilmenidina	Agonist al receptorilor presinaptici adrenergici alfa-2 și presinaptici imidazolici I_1
	Alfa-metil DOPA	Fals precursor în sinteza NA
Antiaritmice	Bretiliu tosilat	Inhibarea eliberarii NA
Neuroleprice	Reserpina	Depleția veziculelor de neuromediator

Grupe farmacoterapeutice care acționează la **nivelul transmisiei dopaminergice**

Medicamente care influențează **direct** transmisia în sens **stimulator**

Grupa farmacoterapeutică	*Reprezentanți (D.C.I.)*	*Mecanism de acțiune*
Antiparkinsoniene	Bromocriptina Lergotril Lisurid Pergolid Pramipexol Ropinirol	Agonist al receptorilor D2
Antihiperprolactinemice	Bromocriptina Cabergolina	Agonist D2
Vomitive	Apomorfina	Agonist D4

Medicamente care influenţează **direct** transmisia în sens **inhibitor**

Grupa farmacoterapeutică	*Reprezentanţi (D.C.I.)*	*Mecanism de acţiune*
Neuroleptice	Amisulprid Clorpromazina Clozapin Droperidol Flufenazina Flupentixol Haloperidol Levomepromazina Olanzapin Periciazin Pimozid Pipotiazina Proclorperazina Quetiapin Sulpirid (antagonist D_2 *pur*) Tiaprid Tioproperazina Tioridazina Trifluoperazina Zuclopentixol	Antagonist D1, D2 şi 5-HT2A (predominant D2)
Antivomitive	Clorpromazina Proclorperazina Tietilperazina	Antagonist D2
Antivomitive **Propulsive gastrointestinale** **Relaxante pilorice**	Metoclopramid Domperidon	Antagonist D2

Medicamente care influenţează **indirect** transmisia în sens **stimulator**

Grupa farmacoterapeutică	*Reprezentanţi (D.C.I.)*	*Mecanism de acţiune*
Antiparkinsoniene	Dopamina + benserazid/carbidopa	Precursor al DA + inhibitori periferici ai DOPA-decarboxilazei
	Selegilina	Inhibitor MAO-B
	Amantadina	Stimulator al eliberării DA
	Entacapon Tolcapon	Inhibitori COMT selectivi şi reversibili
Anorexigene de tip amfetaminic	Amfepramona Fenmetrazina	Stimulatoare ale eliberării de DA

Grupele farmacodinamice care acţionează la **nivelul transmisiei serotoninergice**

Medicamente care influenţează **direct** transmisia în sens **stimulator**

Grupa farmacoterapeutică	*Reprezentanţi (D.C.I.)*	*Mecanism de acţiune*
Antimigrenoase (în criza de migrenă)	Ergotamina Dihidroergotamina	Agonist parţial al receptorilor serotoninergici 5-HT_1 şi adrenergici alfa (alfa-1 şi alfa-2)
Anorexigene	Fenfluramina Dexfenfluramina	Mecanism direct (agonist 5-HT_{2C}) şi indirect (stimulează eliberarea şi inhibă recaptarea 5-HT)
Stimulatoare ale motricităţii gastrointestinale	Cisaprid (retras)	Agonist 5-HT_4

Medicamente care influenţează **direct** transmisia în sens **inhibitor**

Grupa farmacoterapeutică	*Reprezentanţi (D.C.I.)*	*Mecanism de acţiune*
Neuroleptice moderne, active în schizofrenie cu simptome negative	Risperidon	Antagonist predominant serotoninergic 5-HT_2 (antagonist 5-HT_2/D_2)
Antiemetice	Ondansetron Granisetron Tropisetron	Antagonist 5-HT_3 central şi periferic
Orexigene	Ciproheptadina	Antagonist 5-HT_{2C}
Vasodilatatoare periferice şi/sau centrale	Naftidrofuril	Antagonist 5-HT_2
Antihipertensive şi medicamente folosite în tratamentul stărilor vasospastice	Ketanserin Ritanserin	Antagonist 5-HT_1 şi 5-HT_2
Antimigrenoase (profilactice)	Metisergida	Antagonist 5-HT_{2A} şi 5-HT_{2C}
	Oxetoron	Antagonist 5-HT

Medicamente care influenţează **indirect** transmisia în sens **stimulator**

Grupa farmacoterapeutică	*Reprezentanţi (D.C.I.)*	*Mecanism de acţiune*
Antidepresive	Nortriptilina Imipramina Amitriptilina Doxepina	Inhibitoare *neselective* ale recaptării NA şi 5-HT din fanta sinaptică
	Amfebutamona Amoxapina Bupropion Mianserin Milnacipran Tianeptin Trazodon Venlafaxin Viloxazin	Antidepresive *atipice*, inhibitoare slabe şi neselective ale recaptării NA şi/sau 5-HT, fără sau şi cu DA
	Citalopram Fluoxetina Fluvoxamina Paroxetina Sertralina	Inhibitoare moderne *selective ale recaptării 5-HT (ISRS)*
	Mirtazapin	Blocante ale receptorilor alfa-2 presinaptici, din auto- şi hetero-sinapsele angrenajului sinaptic adreno-serotoninergic.
	Moclobemid	IMAO-A, selectiv şi reversibil
Anorexigene	Fenfluramina Dexfenfluramina	Mecanism direct (agonist 5-HT_{2C}) şi indirect (stimulează eliberarea şi inhibă recaptarea 5-HT)
Analgezice morfinomimetice	Tramadol	Inhibarea recaptării 5-HT, la nivelul căilor monoaminergice spinale, inhibitoare ale durerii

Medicamente care influenţează **indirect** transmisia în sens **inhibitor**

Grupa farmacoterapeutică	*Reprezentanţi (D.C.I.)*	*Mecanism de acţiune*
Tranchilizante	Buspirona	Agonist selectiv al autoreceptorilor presinaptici 5-HT_{1A}
Antimigrenoase (în criza de migrenă)	Sumatriptan Naratriptan Rizatriptan	Agonist selectivi al autoreceptorilor presinaptici 5-HT_{1D} şi 5-HT_{1B}

Grupele farmacodinamice care acționează la **nivelul transmisiei GABA-ergice**

Medicamente care influențează **direct** transmisia în sens **stimulator**

Grupa farmacoterapeutică	*Reprezentanți (D.C.I.)*	*Mecanism de acțiune*
Anestezice generale	- inhalatorii Protoxid de azot Halotan Enfluran Isofluran Sevofluran - intravenoase Etomidat Midazolam Propofol Tiopental	Agonist al receptorilor $GABA_A$; la concentrații mici pot facilita acțiunea GABA de a crește influxul ionilor Cl^- și de a produce hiperpolarizare
Hipnotice	Barbiturice Amobarbital Ciclobarbital	Agonist $GABA_A$ (situs barbituric), cu creșterea *duratei* de deschidere a canalelor ionilor Cl^-
	Benzodiazepine Nitrazepam Flunitrazepam Midazolam Cinalozepam	Agonist $GABA_A$ (situs pentru benzodiazepine); interacționează cu subtipurile de receptori BZ_1 și BZ_2, cu creșterea *frecvenței* de deschidere a canalelor ionilor Cl^-
	Ciclopirolone Zopiclon	Agonist $GABA_A$ (situs pentru ciclopirolone); interacționează cu subtipurile de receptori BZ_1 și BZ_2
	Imidazopiridine Zolpidem	Agonist $GABA_A$, BZ_1 - selectiv
Tranchilizante	Tranchilizante benzodiazepinice Alprazolam Aromazepam Bromazepam Clobazam Clorazepat disodic Clordiazepoxid Diazepam Lorazepam Medazepam Oxazepam Tofisopam	Agonist $GABA_A$ (situs pentru benzodiazepine); interacționează cu subtipurile de receptori BZ_1 și BZ_2, cu creșterea *frecvenței* de deschidere a canalelor ionilor Cl^-
Anticonvulsivante	Barbiturice Fenobarbital	Agonist $GABA_A$ (situs barbituric)
	Pirimidindione Primidona	Agonist $GABA_A$ (situs barbituric)
	Benzodiazepine Clonazepam	Agonist $GABA_A$ (situs pentru benzodiazepine)
Miorelaxante centrale	Benzodiazepine Tetrazepam	Agonist $GABA_A$ (situs pentru benzodiazepine)

Medicamente care influențează **direct** transmisia în sens **inhibitor**

Grupa farmacoterapeutică	*Reprezentanți (D.C.I.)*	*Mecanism de acțiune*
Antidot pentru benzodiazepine	Flumazenil	Antagonist $GABA_A$ (subtipuri BZ_1 și BZ_2)

Medicamente care acționează la **nivelul heterosinapselor inhibitoare GABA B/glutamatergice**

Grupa farmacoterapeutică	*Reprezentanți (D.C.I.)*	*Mecanism de acțiune*
Miorelaxante centrale	Baclofen	Agonist în sinapsele inhibitoare GABA-B/glutamatergice, cu inhibarea eliberării neuromediatorilor activatori

Medicamente care influențează **indirect** transmisia în sens **stimulator**

Grupa farmacoterapeutică	*Reprezentanți (D.C.I.)*	*Mecanism de acțiune*
Anticonvulsivante	Acid valproic Vigabatrina	Inhibitori GABA aminotransferaza (GABA-T) cu inhibarea biotransformării
	Tiagabin	Inhibitor al recaptării GABA din fanta sinaptică
	Gabapentin	Analog structural al GABA; favorizarea eliberării GABA

Grupele farmacodinamice care acționează la **nivelul transmisiei glicinergice**

Medicamente care influențează **direct** transmisia în sens **stimulator**

Grupa farmacoterapeutică	*Reprezentanți*	*Mecanism de acțiune*
Anestezice generale	Anestezice generale inhalaforii	Agonist al receptorilor glicinei

Medicamente care influențează **direct** transmisia în sens **inhibitor**

Grupa farmacoterapeutică	*Reprezentanți (D.C.I.)*	*Mecanism de acțiune*
Stimulante medulare	Stricnina	Antagonist al receptorilor glicinergici din celulele inhibitoare Renshaw, cu reprimarea controlului inhibitor al glicinei asupra motoneuronilor alfa din coarnele medulare anterioare

Grupele farmacoterapeutice care acționează la **nivelul transmisiei glutamatergice**

Medicamente care influențează **direct** transmisia în sens **inhibitor**

Grupa farmacoterapeutică	*Reprezentanți (D.C.I.)*	*Mecanism de acțiune*
Anestezice generale	Ketamina	Antagonist al receptorilor NMDA ai glutamatului, cu scăderea permeabilității canalelor de Na^+ / K^+ / Ca^{2+}
Medicația bolii Alzheimer	Memantina	Antagonist necompetitiv al receptorilor NMDA
Medicația sclerozei laterale amiotrofice (SLA)	Riluzol	Antagonist al receptorilor NMDA postsinaptici, cu inhibarea activității canalelor ionice de sodiu.

Medicamente care influențează **indirect** transmisia în sens **inhibitor**

Grupa farmacoterapeutică	*Reprezentanți (D.C.I.)*	*Mecanism de acțiune*
Anticonvulsivante	Lamotrigin	Inhibarea eliberării de glutamat
Medicația sclerozei laterale amiotrofice (SLA)	Riluzol	Inhibarea eliberării de glutamat

Medicamente care acţionează la nivelul heterosinapselor inhibitoare GABA-B/glutamatergice

Grupa farmacoterapeutică	*Reprezentanţi (D.C.I.)*	*Mecanism de acţiune*
Miorelaxante centrale	Baclofen	Agonist în sinapsele inhibitoare GABA-B/ glutamatergice, cu inhibarea eliberării neuromediatorilor activatori
Medicaţia bolii Huntington	Baclofen	Agonist în heterosinapsele inhibitoare GABA-B-glutamatergice, cu inhibarea eliberării neuromediatorului activator

Grupele farmacodinamice care acţionează la **nivelul transmisiei purinergice**

Medicamente care influenţează **direct** transmisia în sens **inhibitor**

Grupa farmacoterapeutică	*Reprezentanţi (D.C.I.)*	*Mecanism de acţiune*
Excitante corticale	Cafeina	Antagonist al adenozinei, prin blocarea receptorilor purinergici P1
Antiastmatice bronhodilatatoare	Teofilina Aminofilina	Antagonist al adenozinei, prin blocarea receptorilor purinergici P1

Medicamente care influenţează **indirect** transmisia în sens **stimulator**

Grupa farmacoterapeutică	*Reprezentanţi (D.C.I.)*	*Mecanism de acţiune*
Antianginoase coronarodilatatoare	Dipiridamol	Inhibarea recaptării adenozinei, în celulele miocardice

Grupele farmacodinamice care acţionează la **nivelul transmisiei opioidergice**

Medicamente care influenţează **direct** transmisia în sens **stimulator**

Grupa farmacoterapeutică	*Reprezentanţi (D.C.I.)*	*Mecanism de acţiune*
Analgezice morfinomimetice	Sufentanil Fentanil Piritramid Levorfanol Metadona Hidromorfona Oximorfona Morfina	Agonist puternic miu şi kappa
	Dextropropoxifen Hidrocodona Oxicodona Petidina Tilidina Codeina	Agonist mediu sau slab miu şi kappa
	Pentazocina Nalbufina Butorfanol	Agonist kappa şi antagonist miu
	Buprenorfina	Agonist miu şi antagonist kappa
	Tramadol	Agonist slab miu şi kappa şi mecanism monoaminergic spinal
Antitusive	Codeina Morfina Codetilina Folcodin Levopropoxifen Dextrometorfan	Inhibitoare ale centrului tusei

Grupa farmacoterapeutică	*Reprezentanţi (D.C.I.)*	*Mecanism de acţiune*
Antidiareice antipropulsive	Codeina Difenoxilat Difenoxin Loperamid	Agonist periferic miu şi delta
Reglator al motricităţii gastrointestinale	Trimebutin	Agonist periferic miu

Medicamente care influenţează **direct** transmisia în sens **inhibitor**

Grupa farmacoterapeutică	*Reprezentanţi (D.C.I.)*	*Mecanism de acţiune*
Antidot (în supradozarea morfinomimeticelor)	Nalorfina	Agonist kappa şi antagonist miu
	Naloxon Naltrexon	Antagonist miu şi kappa

Medicamente care influenţează **indirect** transmisia în sens **stimulator**

Grupa farmacoterapeutică	*Reprezentanţi (D.C.I.)*	*Mecanism de acţiune*
Antidiareice antisecretoare	Acetorfan	Inhibitor selectiv al encefalianzei intestinale

Grupele farmacodinamice care acţionează la **nivelul transmisiei histaminergice**

Medicamente care influenţează **direct** transmisia în sens **inhibitor**

Indicaţia farmacoterapeutică	*Reprezentanţi (D.C.I.)*	*Mecanism de acţiune*
Antialergice	Alimenazină Astemizol Azelastin Bamipin Cetirizin Ciproheptadina Clemastina Clorfeniramina Clorfenoxamina Cloropiramina Desloratadina Ebastin Fenoxfenadina Loratadina Ketotifen Meclozin Mequitazina Mizolastina Prometazina Terfenadina	Antagonist al receptorilor H1
Antiastmatice	Ketotifen	Antagonist H1; inhibitor al degranulării mastocitare
Antiulceroase	Cimetidina Famotidina Nizatidina Ranitidina Roxatidina	Antagonist al receptorilor H2

Medicamente care influenţează **indirect** transmisia în sens **inhibitor**

Indicaţia farmacoterapeutică	*Reprezentanţi (D.C.I.)*	*Mecanism de acţiune*
Antiastmatice	Cromoglicat Nedocromil	Inhibitori ai degranulării mastocitare

Grupele farmacodinamice care acționează la **nivelul transmisiei eicosanoidergice**

Medicamente care influențează **direct** transmisia în sens **stimulator**

Grupa farmacoterapeutică	*Reprezentanți (D.C.I.)*	*Mecanism de acțiune*
Antiulceroase	Misoprostol Enprostil	Analog al PGE_2 citoprotectoare gastrice
Ocitocice	Dinoprostona Suprostona Gemeprost	Analog al PGE_1 sau PGE_2
Antiagrenate plachetare	Epoprostenol	Analog al PGI_2
Antiglaucomatoase	Latanoprost Travoprost Unoproston	Analog al $PGF_{2\alpha}$
Stimulante ale funcției erectile	Alprostadil	Analog al PGI_2
Vasodilatatoare periferice	Iloprost	Analog al PGI_2

Medicamente care influențează **direct** transmisia în sens **inhibitor**

Grupa farmacoterapeutică	*Reprezentanți (D.C.I.)*	*Mecanism de acțiune*
Antiastmatice bronhodialatatoare	Montelukast Pranlukast Zafirlukast	Antagonist al receptorilor Cys LT_1 (pentru SRS-A) (**Antileucotriene**)

Medicamente care influențează **indirect** transmisia în sens **inhibitor**

Grupa farmacoterapeutică	*Reprezentanți (D.C.I.)*	*Mecanism de acțiune*
Antiinflamatoare steriodiene (AIS)	Betametazon Dexametazon Fluorometolon Hidrocortizon Metilprednisolon Prednison Triamcinolon	Inhibarea PLA_2 membranare prin stimularea sintezei de lipocortină, cu scăderea eliberării acidului arahidonic din fosfolipidele membranare și deci cu scăderea biosintezei de eicosanoide proinflamatorii
Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)	Acemetacin Acid acetisalicilic Acid mefenamic Acid niflumic Celecoxib* Dexketoprofen Diclofenac Etoricoxib* Fenilbutazona Ibuprofen Indometacin Ketoprofen Ketorolac Lornoxicam Meloxicam* Nabumeton Naproxen Nimesulid* Parecoxib* Piroxicam Rofecoxib* (retras) Sulindac Tenoxicam	Inhibarea COX, neselectiv sau selectiv COX_2*, cu scăderea formării prostaglandinelor proinflamatoare PGE_1 și $PGF_{1\alpha}$

Grupa farmacoterapeutică	*Reprezentanți (D.C.I.)*	*Mecanism de acțiune*
Analgezice-antipiretice	Acid acetisalicilic Diflunisal Metamizol Propifenazona Paracetamol	Inhibarea COX, cu scăderea formării prostaglandinelor algogene și pirogene (PGE_1, PGE_2)
Antiagregante plachetare	Acid acetilsalicilic Sulfinpirazona	Inhibarea COX, cu scăderea formării tromboxanului TXA_2 proagregant plachetar
Antiastmatice bronhodilatatoare	Zileuton	Inhibarea 5-lipooxigenazei, cu scăderea biosintezei de leucotriene bronhoconstrictoare

Grupele farmacodinamice care acționează la **nivelul transmisiei angiotensinergice**

Medicamente care influențează **direct** transmisia în sens **inhibitor**

Grupa farmacoterapeutică	*Reprezentanți (D.C.I.)*	*Mecanism de acțiune*
Antihipertensive	Saralazina	Antagonist al angiotensinei II (prin analogie structurală)
	Candesartan Eprosartan Irbesartan Losartan Telmisartan Valsartan	Antagonist al receptorilor AT-1 ai angiotensinei II

Medicamente care influențează **indirect** transmisia în sens **inhibitor**

Grupa farmacoterapeutică	*Reprezentanți (D.C.I.)*	*Mecanism de acțiune*
Antihipertensive	Benazepril Captopril Cilazapril Enalapril Fosinopril Lisinopril Perindopril Quinapril Ramipril Trandolapril Zofenopril	Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Alexander S. P. M., Mathie A., Peters J. A. – TiPS (Trends in Pharmacological Science) Receptor Nomenclature Suplement, Elsevier, 12th Ed., 2001
2. Cristea A. N. – Farmacologie generală, Edit. Didactică și Pedagogică, București, 1998, cap. 6, 317-367
3. Goodman&Gilmann's the Pharmacological Basis of Therapeutics, Ed. McGraw-Hill International, 10th Ed., 2001

ANEXA 2

PRODUSE MEDICAMENTOASE ÎNREGISTRATE ÎN ROMÂNIA

I. SISTEMUL NERVOS CENTRAL

ANESTEZICE GENERALE

Anestezice generale administrate prin inhalaţie

Protoxid de azot
Protoxid de azot, gaz inhal. (Sicomed, România)
Halotan
Fluothane, sol. inhal. (Zeneca, U.K.)
Halothane liquid, lichid pt. inhalaţie 100% (Rhodia , U.K.)
Narcotan, lichid pt. inhalaţie 100g/250 ml (Leciva, Cehia)
Enfluran
Ethrane, lichid inhal. 100% (Abbott, U.K.)
Isofluran
Forane, lichid pt. inhalaţie 100% (Abbott, U.K.)
Isoflurane, lichid pt. inhalaţie 100% (Rhodia, U.K.)
Sevofluran
Sevorane, sol. inhal. 99,975% (Abbott, U.K.)

Anestezice generale administrate i.v.

Tiopental
Penthotal sodium, pulb. inj. 1 g (Abbott, U.K.)
Thiopental, pulb. inj. 500 mg; pulb. inj. 1 g (Biochemie, Austria)
Fentanil
Fentanyl, sol.inj. 0,05 mg/ml – 2 ml (Janssen, Belgia)
Fentanyl, sol.inj. 0,05 mg/ml – 2 ml, 5 ml, 10 ml (Richter Gedeon, Ungaria)
Fentanyl, sol.inj. 0,05 mg/ml – 2 ml, 10 ml (Polfa, Polonia)
Droperidol
Droperidol, sol.inj. 2,5 mg/ml – 10 l(Richter Gedeon, Ungaria)
Etomidat
Etomidat Lipuro, emulsie inj. 2 mg/ml – 10 ml (Braun Melsungen, Germania)
Ketamina
Calypsol, sol. inj. 50 mg/ml – 10 ml (Richter Gedeon, Ungaria)
Ketamine Panpharma, sol. inj. 50 mg/ml – 5 ml (Panpharma, Franţa)
Propofol
Diprivan, emuls. inj. 10 mg/ml – 10 ml (ICI Zeneca, U.K.)
Diprivan, emuls. i. v. 10 mg/ml – 50 ml; emuls. i. v. 20 mg/ml – 50 ml (Astra Zeneca, Italia)
Propofol Abbott, emuls. inj. 10 mg/ml – 20 ml, 50 ml, 100 ml (Abbott, S.U.A.)
Recofol, emuls. inj. 10 mg/ml – 20 ml, 50 ml, 100 ml (Leiras, Finlanda)

HIPNOTICE ŞI SEDATIVE

Hipnoinductoare

Benzodiazepine

Nitrazepam
Nitrazepam, compr. 2,5 mg; cpr. 5 mg (LaborMed Pharma, România)
Nitrazepam, compr. 2,5 mg (Terapia, România)
Nitrazepam, compr. 2,5 mg; compr. 5 mg (Armedica , România)

Flunitrazepam
Flunitrazepam, compr. 1 mg; compr. 2 mg (LaborMedPharma, România)
Nilium, compr. 2 mg (Help, Grecia)
Rohypnol, compr. 1 mg (Terapia-Hoffmann La Roche, România-Elveţia)
Midazolam
Dormicum, compr. film. 7,5 mg; sol. inj. 1 mg/ml; sol. inj. 5 mg/ml (Hoffman La Roche, Elveţia)
Dormicum, compr. 7,5 mg (Terapia-Hoffmann La Roche, România-Elveţia)
Fulsed, sol. inj. 1 mg/ml; sol. inj. 1 mg/ml; sol. inj. 5 mg/ml (Ranbaxy, India)
Cinolazepam
Gerodorm, compr. 40 mg (Gerot, Austria)

Ciclopirolone

Zopiclon
Imovane, compr. film. 7,5 mg (Aventis, Franţa)
Zopiclon, compr. film. 7,5 mg (Slovakofarma, Slovacia)

Imidazopiridine

Zolpidem
Hypnogen, compr. film. 10 mg (Leciva, Cehia)
Sanval, compr. film. 5 mg; compr. film. 10 mg (Lek, Slovenia)
Stilnox, compr. 10 mg (Sanofi-Synthelabo, Franţa)
Zolpidem, compr. film. 10 mg (LaborMed Pharma, România)

Hipnocoercitive

Barbiturice

Amobarbital
Amital 200, compr. 200 mg (Galenic Farm, România)
Amobarbital, compr. 100 mg (Nordfarm Product, România)
Ciclobarbital
Ciclobarbital sare de calciu, compr.200 mg (Terapia, România)

Ureide aciclice

Bromizoval
Bromoval, compr. 300 mg (Sicomed, România)

Piperidindione

Glutetimida
Glutetimid, compr. 250 mg (Terapia, România)

TRANCHILIZANTE

Benzodiazepine

Alprazolam
Alprazolam, compr. 0,25 mg; compr. 0,5 mg; compr. 1 mg (LaborMed Pharma, România)

Frontin, compr. 0,25 mg; compr. 0,5 mg; compr. 1 mg (Egis, Ungaria)
Helex, compr. 0,25 mg; compr. 0,5 mg; compr. 1 mg (KRKA, Slovenia)
Neurol, compr. 0,25 mg; compr. 1 mg (Leciva, Slovenia)
Xanax, compr. 0,25 mg; compr. 0,5 mg; compr. 1 mg (Pharmacia&Upjohn, Belgia)
Zolarem, compr. 0,5 mg (Aegis, Cipru)

Bromazepam
Bromazepam, compr.1,5 mg; compr. 3 mg (LaborMed Pharma, România)
Bromazepam, compr.1,5 mg; compr. 3 mg (Promedic, România)
Calmepam, compr.1,5 mg; compr. 3 mg (Glaxo Wellcome, Egipt)
Lexotanil, compr. 3 mg (Terapia-(Hoffmann La Roche, România-Elveţia)

Clorazepat dipotasic
Tranxene-5, -10, compr. 5 mg; compr. 10 mg (Sanofi Winthrop, Franţa)

Clordiazepoxid
Napoton, drajeuri 100 mg, (Terapia, România)

Diazepam
Calmpose, sol. inj. 10 mg/2 ml (Ranbaxy, India)
Diazepam, compr. 10 mg (Armedica, România)
Diazepam, compr. 2 mg; compr. 10 mg (LaborMed Pharma, România)
Diazepam, compr. 2 mg; compr. 5 mg; compr. 10 mg; sol. inj. 10 mg/2 ml (Terapia, România)
Diazepam Desitin, sol. rect. 5 mg/2,5 ml; sol. rect. 10 mg/2,5 ml (Desitin, Germania)

Lorazepam
Lorivan, compr. 1 mg (Armedica-Dexxon, România)

Medazepam
Ansilan, compr. 10 mg (Lek, Slovenia)
Eurozepam, caps. 10 mg (Europharm, România)
Medazepam, compr. 10 mg (LaborMed Pharma, România)
Rudotel, compr. 10 mg (AWD, Germania)
Rusedal, compr, 10 mg (Byc Gulden, Germania)

Oxazepam
Oxazepam, compr. 10 mg (Terapia, România)

Tofisopam
Grandaxin, compr. 50 mg (Egis, Ungaria)

Azaspirodecandione

Buspirona
Bu-Spar, compr. 5 mg; compr. 10 mg (Bristol-Myers Squibb, Austria)
Stressigal, compr. 10 mg (Anfarm Hellas, Grecia)
Spitomin, compr. 5 mg; compr. 10 mg (Egis, Ungaria)

Difenilmetani

Hidroxizina
Atarax, compr. film. 25 mg; sirop 10 mg/ml; sol. inj. 50 mg/ml (UCB, Belgia)
Hidroxizin, drajeuri. 25 mg (Sicomed, România)

Propandioli dicarbamaţi

Meprobamat
Meprobamat, compr. 400 mg (Sicomed, România)

NEUROLEPTICE (ANTIPSIHOTICE)

Fenotiazine aminoalchilice

Clorpromazin
Clordelazin, drajeuri 25 mg; sol. inj. 5 mg/ml – 5 ml (Sicomed, România)
Plegomazin, drajeuri 25 mg; sol. inj. 5 mg/ml – 5 ml (Egis, Ungaria)

Levomepromazin
Levomepromazin, drajeuri 25 mg; sol. inj. 25 mg/ml – 1 ml (Terapia, România)

Fenotiazine piperidilalchilice

Periciazina
Neuleptil, caps. 10 mg (Specia, Franţa)

Tioridazina
Tioridazin, drajeuri 5 mg; drajeuri 50 mg (Sicomed, România)

Fenotiazine piperazinilalchilice

Flufenazina
Lyorodin depot, sol. inj. 12,5 mg/ml – 2 ml (Rodleben Pharma, Germania)
Mirenil, drajeuri 0,25 mg; drajeuri 1 mg (Jelfa, Polonia)

Proclorperazina
Emetiral, drajeuri 5 mg (Sicomed, România)

Trifluoperazina
Trifluoperazina, drajeuri 5 mg; sol. int. 2 mg/ml – 1 ml (Sicomed, România)

Butirofenone

Haloperidol
Dozic Haloperidol, sol. orală 2 mg/ml (Rosemont Pharmaceuticals, U.K.)
Haldol, compr. 2 mg; compr. 5 mg; sol. orală 2 mg/ml (Fanssen, Belgia)
Haloper, compr. 0,5 mg; compr.1,5 mg; compr.5 mg; compr. 10 mg (CTS Chemical, Israel)
Haloperidol, sol. orală 2 mg/ml (Richter Gedeon, Ungaria)
Haloperidol, sol. orală 2 mg/ml (Armedica, România)
Haloperidol, sol. orală 2 mg/ml (Pharmaplant Biogalenica, România)
Haloperidol decanoat, sol. inj.50 mg/ml – 1 ml (Richter Gedeon, Ungaria)

Tioxantene

Flupentixol
Fluanxol depot, sol. inj. 20 mg/ml – 1 ml (Lundbeck, Danemarca)

Zuclopentixol
Clopixol, compr. film. 2 mg; compr. film. 10 mg; compr. film. 25 mg; sol. orală în picături 20 mg/ml – 20 ml (Lundbeck, Danemarca)
Clopixol Acuphase, sol. inj. 50 mg/ml – 1 ml (Lundbeck, Danemarca)
Clopixol Depot, sol. inj. 200 mg/ml – 1 ml (Lundbeck, Danemarca)

Difenibutilpiperidine

Pimozid
Orap forte, compr. 4 mg (Janssen, Belgia)

Diazepine, oxazepine şi tiazepine

Clozapina

Leponex, compr. 25 mg; compr. 100 mg (Novartis Pharmaceuticals, U.K.)

Olanzapina

Zyprexa, compr. film. 2,5 mg; compr. film. 5 mg; compr. film. 7,5 mg; compr. film. 10 mg; pulb. sol. inj. 10 mg (Eli Lilly, Olanda)

Quetiapina

Seroquel, compr. film. 25 mg; compr. film. 100 mg; compr. film. 200 mg (AstraZeneca, UK)

Benzamide

Sulpirid

Eglonyl, caps. 50 mg; compr. 200 mg; sol. inj. 50 mg/ml – 2 ml (Lab. Synthelabo, Franţa)

Tiaprid

Tiapridal, compr. 100 mg; sol. inj. 50 mg/ml – 2 ml (Lab. Synthelabo, Franţa)

Amisulprid

Solian, compr. 50 mg; compr. 200 mg (Lab. Synthelabo, Franţa)

Derivaţi indolici

Ziprasidon

Zeldox, caps. 20 mg (Pfizer, S.U.A.)

Compuşi cu litiu

Carbonat de litiu

Carbonat de litiu, compr. 200 mg (Sicomed, România)

Lithium carbonicum, compr 200 mg (Glaxo Wellcome Poznan, Polonia)

Alte antipsihotice

Risperidon

Rispolept, compr. film. 1 mg; compr. film. 2 mg; compr. film. 3 mg; compr. film 4 mg; sol. orală 1 mg/ml; pulb. pt. sol. inj. 25 mg; pulb. pt. sol. inj. 37,5 mg; pulb. pt. sol. inj. 50 mg (Janssen, Belgia)

ANTIDEPRESIVE

Amine tri- şi tetraciclice, inhibitori neselectivi ai recaptării monoaminelor

Amitriptilin

Amitriptilin Desitin, caps. ret. 25 mg; caps. ret. 50 mg; caps. ret. 75 mg (Desitin, Germania)

Amitriptilină, compr. film. 25 mg; drajeuri 25 mg (Terapia, România)

Clomipramin

Anafranil, drajeuri 10 mg; drajeuri 25 mg (Novartis, Elveţia)

Clomipramin, drajeuri 25 mg (Promedic, România)

Doxepin

Doxepin, drajeuri 28,5 mg (Terapia, România)

Maprotilin

Ludiomil, compr. film. 10 mg; compr. film. 25 mg (Novartis, Elveţia)

Maprolu, compr. film. 50 mg (Hexal, Germania)

Siprotilin, compr. film. 25 mg (Sicomed, România)

Mianserin

Lerivon, compr. film. 10 mg; compr. film. 30 mg (Organon, Olanda)

Mianserin, drajeuri 10 mg (Promedic, România)

Mianserin Desitin, compr. film. 10 mg; compr. film. 30 mg (Desitin, Germania)

Nortriptilin

Aventyl, compr. 10 mg; compr. 25 mg (Eli Lilly, Spania)

Antagonişti ai receptorilor presinaptici α_2

Mirtazapin

Remeron, compr. film. 15 mg; compr. film. 30 mg; compr. film. 45 mg (Organon, Olanda)

Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei

Citalopram

Cipramil, compr. film. 20 mg (Lundbeck, Danemarca)

Escitalopram

Cipralex, compr. film. 5 mg; compr. film. 10 mg; compr. film. 15 mg; compr. film. 20 mg (Lundbeck, Danemarca)

Fluoxetin

Anxetin, caps. 20 mg (Dar Al Dawa, Iordania)

Floxet, caps. 20 mg (Siegfried CMS AG, Germania)

Floxet 10, caps. 10 mg (Egis, Ungaria)

Fluocim, caps. 20 mg (Cimex, Germania)

Fluoxetin, caps. 20 mg (Labormed Pharma, România)

Fluoxin, caps. 20 mg (Vim Spectrum, România)

Fluran, caps. 20 mg (Ranbaxy, India)

Fluval, caps. 20 mg (KRKA, Slovenia)

Framex, caps. 20 mg (Gedeon Richter, Ungaria)

Magrilan, caps. 20 mg (Medochemie, Cipru)

Portal, caps. 20 mg (Lek, Slovenia)

Prozac, caps. 20 mg (Eli Lilly, U.K.)

Prozac, compr. disp. 20 mg (Laboratorios Lilly, Spania)

Fluvoxamin

Fevarin, compr. film. 100 mg; compr. film. 500 mg (Solvay, Olanda)

Paroxetin

Seroxat, compr. film. 20 mg; compr. film. 30 mg; susp. orală 20 mg/10 ml (SmithKline Beecham, U.K.)

Sertralin

Asentra, compr. film. 50 mg; compr. film 100 mg (KRKA, Slovenia)

Serlift, compr. film. 50 mg; compr. film 100 mg (Ranbaxy, India)

Stimuloton, compr. film. 50 mg (Egis, Ungaria)

Zoloft, compr. film. 50 mg; compr. film. 100 mg (Pfizer, Italia)

Inhibitoare ale monoaminoxidazei-B (IMAO-B)

Moclobemid
Aurorix compr. 100 mg; compr. 150 mg (Hoffmann La Roche, Elveţia)

Antidepresive atipice

Bupropion
Wellbutrin SR, compr. film. ret. 150 mg (Glaxo Wellcome, Canada)
Zyban, compr. film. elib. prel. 150 mg (Glaxo SmithKline, Polonia)
Milnacipran
Ixel ,caps. 25 mg; caps. 50 mg (Lab Pierre Fabre, Franţa)
Reboxetin
Edronax, compr. 4 mg (Pharmacia&Upjohn, Italia)
Tianeptin
Coaxil, compr. film. 12,5 mg (Lab. Servier, Franţa)
Trazodon
Trittico AC, compr. elib. prel. 150 mg (Angelini Francesco, Italia)
Venlafaxin
Efectin, compr. 37,5 mg; compr. 50 mg; compr. 75 mg (Wyeth Lederle, U.K.)
Efectin ER, caps. elib. prel. 37,5 mg; caps. elib. prel. 75 mg; caps. elib. prel. 150 mg (Wyeth Medica, Irlanda)

STIMULANTE SNC

Stimulante corticale psihomotorii

Cofeina
Cofein natriu benzoic, sol. inj. 250 mg/ml (Sicomed, România)

NEUROTONICE

Ginkgo biloba
Bilobil, caps. 40 mg (KRKA, Slovenia)
Flavotan, compr. film. 40 mg (LaborMed Pharma, România)
Ginkogink, compr. 40 mg; sol. orală 40 mg/ml (Lab. Urpac Astier, Franţa)
Tanakan compr. film. 40 mg; sol. orală 40 mg/ml (Ipsen, Franţa)
Meclosulfonat
Romener, drajeuri 100 mg (Sintofarm, România)
Piracetam
Cerebryl, compr. film. 800 mg; compr. film 1200 mg (F. Joh Kwizda, Austria)
Lucetam, compr. film. 400 mg; compr. film. 800; compr. film 1200 mg; sol. inj. 200 mg/ml – 5 ml (Egis, Ungaria)
Memotal, compr. film. 400 mg; sol. inj. 200 mg/ml – 5 ml (Sicomed, România)
Neurostim, compr. film. 400 mg; compr. film. 800 (AC Helcor, România)
Nootropil, caps. 400 mg; compr. film. 800 mg; compr. film. 1200; sol. inj. 200 mg/ml – 5 ml; sol. perf. 200 mg/ml – 60 ml (UCB, Belgia)
Piracetam, compr. 400 mg (Magistra C&C, România)

Piracetam, compr. 400 mg; compr. film. 400 mg, compr. film. 800 mg (Armedica, România)
Piracetam 400, compr. 400 mg (Promedic, România)
Piracetam 400, compr. 400 mg (Antibiotice, România)
Piracetam AL 800, compr. film. 800 mg (Aliud, Germania)
Stamin, compr. film. 400 mg (Faran, Grecia)
Piritinol
Encephabol, drajeuri 100 mg; susp. orală 80,5 mg/5 ml (Merck KgaA, Germania)
Encephabol forte, drajeuri 150 mg (Merck KgaA, Germania)
Enerbol, drajeuri 100 mg (Pliva, Polonia)
Piritinol, drajeuri 100 mg (Terapia, România)
Pramicetam
Pramistar, compr. film. 600 mg (F.I.R.M.A. Menarini Group, Italia)

ANTICONVULSIVANTE (ANTIEPILEPTICE)

Barbiturice
Fenobarbital
Fenobarbital, compr. 15 mg; compr. 100 mg; sol. inj. 4% - 1 ml; sol. inj. 10% - 2 ml (Sicomed, România)

Pirimidindione
Primidona
Primidon, compr. 250 mg (Sicomed, România)

Hidantoine
Fenitoina
Fenitoin ,compr. 100 mg (Armedica, România)
Phenhydan, sol. perf. 15 mg/ml; sol. inj. 50 mg/ml – 5 ml (Desitin, Germania)

Dibenzazepine
Carbamazepina
Carbamazepin 200, compr. 200 mg (LaborMed Pharma, România)
Carbamazepine, compr. 200 mg (Teva, Israel)
Carbasan, compr. 200 mg (Sanofi Winthrop, Germania)
Carbasan retard, compr. ret. 400 mg (Sanofi Winthorp, Germania)
Carbepsil 200, 400, compr. 200 mg; compr 400 mg (AC Helcor, România)
Finlepsin, compr. 200 mg (AWD, Germania)
Finlepsin retard 200, 400, compr. ret. 200 mg; compr. ret. 400 mg (AWD, Germania)
Karbapin, compr. 200 mg (Hemofarm, Iugoslavia)
Neurotop, compr. 200 mg; compr. elib. prel. 300 mg; compr. elib. prel. 600 mg (Gerot, Austria)
Stazepine, compr. 200 mg (Polfarma, Polonia)
Taver, compr. 200 mg (Medochemie, Cipru)
Tegretol, compr. 200 mg; compr. 400 mg; sirop 100 mg/5 ml; supoz. 125 mg; supoz. 250 mg (Novartis Pharma, Italia)
Tegretol CR 200, 400, compr. film. 200 mg; compr. film. 400 mg (Novartis, Elveţia)
Timonil, sirop 100 mg/5 ml (Desitin, Germania)

Timonil retard 150, 300, 600, compr. ret. 150 mg, compr. ret. 300 mg; compr. ret. 600 mg (Desitin, Germania)

Succinimide

Etosuximida

Petinimid, caps. 250 mg; sirop 50 mg/ml (Gerot, Austria)
*Petnidan,*caps. 250 mg (Desitin, Germania)
Suxilep, caps. 250 mg (Jenapharm, Germania)

Benzodiazepine

Clonazepam

Rivotril, compr. 0,5 mg (Hoffmann La Roche, Elveţia)

Alte structuri

Acid valproic şi săruri

Convulex, caps. 150 mg; caps. 300 mg; caps. 500 mg; sirop 50 mg/ml (Gerot, Austria)
*Depakine,*pulb. liof. 400 mg; sirop 57mg/ml (Sanofi Winthrop, Franţa)
*Depakine 200,*compr. film. 200 mg (Sanofi Winthrop, Franţa)
Depakine Chrono, 300, 500, compr. film. ret. 300 mg; compr. film. ret. 300 mg (Sanofi Winthrop, Franţa)
Orfiril, sirop 300mg/5 ml; caps. elib. prel. 150 mg; caps. elib. prel. 300 mg; minicompr. elib. prel. 500 mg; minicompr. elib. prel. 1000 mg (Desitin, Germania)
*Orfiril - 150,*compr. gastrorez. 150 mg (Desitin, Germania)
Orfiril - 300, compr. film. gastrorez. 300 mg (Desitin, Germania)
Orfiril – 300 Retard, - 600 Retard , compr. film. ret. 300 mg; compr. film. ret. 300 mg (Desitin, Germania)
Petilin compr. film. 200 mg (Remedica, Cipru)
Valepil, sol. orală 200 mg/5 ml (Pharmaplant Biogalenica, România)

Gabapentin

Neurontin, caps. 100 mg; caps. 300 mg; caps. 400 mg (Godecke Parke Davis, Germania)

Lamotrigin

Lamictal, compr. 50 mg; compr. 100 mg; compr. mast. 5 mg; compr. mast. 25 mg; compr. mast. 100 mg (Glaxo Wellcome, U.K.)
Plexxo, compr. 25 mg; compr. 50 mg; compr. 100 mg (Torrent, India)

Tiagabin

Gabitril, compr. film. 5 mg; compr. film. 10 mg; compr. film. 15 mg (Sanofi Winthrop, Franţa)

Topiramat

Topamax, compr. 300 mg; compr. 400 mg (Cilag AG, Elveţia)
Topamax 100, 200, 25, 50, compr. fillm. 100 mg; compr. film. 200 mg; compr. fillm. 25 mg; compr. film. 50 mg (Cilag AG, Elveţia)

Vigabatrina

Sabril, compr. 500 mg (Marion Merrell, Franţa)

MIORELAXANTE CENTRALE

Clorproetazina

Neuriplege, compr. film. 25 mg (Sicomed, România)

Clorzoxazon

Clorzoxazon, compr. 250 mg (Armedica, România)

Baclofen

Baclofen AWD, compr. 10 mg; compr. 25 mg (AWD, Germania)
Lioresal, compr. 10 mg; compr. 25 mg (Novartis, Spania)

Tetrazepam

Myolastan, compr. film. 50 mg (Sanofi Winthrop, Franţa)
Relaxam, compr. film. 50 mg (AC Helcor, România)

Tolperison

Mydocalm, compr. film. 50 mg; compr. film 150 mg; sol. inj. 100 mg/ml – 1 ml (Richter Gedeon, Ungaria)
Tolperison, drajeuri 50 mg (Promedic, România)

ANTIPARKINSONIENE

Anticolinergice

Biperiden

Akineton, compr. 2 mg (Knoll, Germania)

Trihexifenidil

Romparkin, compr. 2 mg (Armedica, România)

Agenţi dopaminergici

Precursori de dopamină

Levodopa+carbidopa

Carbidopa&Levodopa, compr. 100 mg+25 mg; compr. 250 mg+25 mg (Teva, Israel)
Credanil, compr. 250 mg+25 mg (Remedica, Cipru)
Isicom, compr. 250 mg+25 mg (Desitin, Germania)
Nakom, compr. 250 mg+25 mg (Lek, Slovenia)
Nakom Mite, compr. 100 mg+25 mg (Lek, Slovenia)
Zimox, compr. 250 mg+25 mg (Faran, Grecia)

Levodopa+benserazid

Madopar, compr. 200 mg+50 mg (Hoffmann La Roche, Elveţia)
Madopar, compr. 200 mg+50 mg (Terapia, România)

Stimulante ale eliberării dopaminei

Amantadina

A-Parkin, compr. film. 100 mg (Dexxon, Israel)
Viregyt-K, caps. 100 mg (Egis, Ungaria)

Agonişti ai receptorilor dopaminergici

Bromocriptina

Brocriptin, drajeuri 2,5 mg (Biofarm, România)
Bromocriptina Dorom, caps. 5 mg; caps. 10 mg (Poli Ind. Chimica, Italia)

Medocriptine, compr. 2,5 mg (Medochemie, Cipru)
Serocryptin, compr. 2,5 mg (Serono, Italia)

Cabergolina
Dostinex, compr. 0,5 mg (Pharmacia&Upjohn, Italia)

Dihidroergocriptina
Daverium, compr. 20 mg (Poli Ind. Chimica, Italia)

Pergolid
Permax, compr. 0,25 mg; compr. 0,5 mg; compr. 1 mg (Eli Lilly, U.K.)

Piribedil
Pronoran LP, drajeuri elib. prel. 50 mg (Lab. Servier, Franţa)

Pramipexol
Mirapexin, compr. 0,25 mg; compr. 1 mg (Pharmacia&Upjohn, Suedia)

Ropinirol
Requip, compr. film. 0,25 mg; compr. film. 1 mg; compr. film. 2 mg; compr. film. 5 mg (SmithKline Beecham, U.K.)

Inhibitori ai enzimei MAO-B (IMAO-B)

Selegilina
Cognitiv, compr. film. 5 mg; compr. film. 10 mg (Ebewe, Germania)
Jumex, compr. 5 mg; compr. 10 mg (Chinoin, Ungaria)
Selecim, compr. 5 mg (Cimex, Elveţia)
Selegiline Teva, compr. 5 mg (Teva, Israel)
Selegos, compr. 5 mg (Medochemie, Cipru)

Inhibitori ai enzimei COMT

Entacapon
Comtam, compr. film. 200 mg (Novartis, U.K.)

MEDICAŢIA BOLILOR DEGENERATIVE

Anticolinesterazice

Donepezil
Aricept, compr 5 mg; compr. 10 mg (Pfizer, Franţa)

Rivastigmina
Exelon, caps. 1,5 mg; caps. 3 mg; caps. 4,5 mg; caps. 6 mg; sol. orală 2 mg/ml (Novartis, Elveţia)

Alte produse contra demenţei

Memantina
Ebixa, compr. film. 10 mg; sol. orală 10 mg/g (Lundbeck, Danemarca)

Tratamentul sclerozei laterale amiotrofice

Riluzol
Rilutek, compr. film. 50 mg (Avensis, Irlanda)

ANALGEZICE MORFINOMIMETICE

Analgezice puternice

Fentanil
Durogesic, sistem transdermic 2,5 mg/10 cmp (Janssen, Belgia)

Metadona
Sintalgon, compr. 2,5 mg (Sicomed, România)

Morfina
Doltard, compr. ret. 10 mg; compr. ret. 30 mg; compr. ret. 30 mg; compr. ret. 100 mg (Nycomed, Danemarca)
Morfina, sol. inj. 2 mg/ml – 1 ml (Sicomed, România)
MTS Continus, compr. film. elib. modif. 10 mg; compr. film. elib. modif. 30 mg; compr. film. elib. modif. 60 mg; compr. film. elib. modif. 100 mg; compr. film. elib. modif. 200 mg (Mundipharma, Elveţia)
Sevredol, compr. film. 10 mg; compr. film. 20 mg (Lab. Napp, U.K.)
Skenan LP, caps. ret. 10 mg; caps. ret. 30 mg; caps. ret. 60 mg; caps. ret. 100 mg (UPSA, Franţa)
Vendal Retard, compr. elib. prel. 10 mg; compr. elib. prel. 30 mg; compr. elib. prel. 60 mg; compr. elib. prel. 100 mg (Lannacher, Austria)

Analgezice medii şi slabe

Butorfanol
Moradol, sol. inj. 2 mg/ml – 1 ml (ICN Galenica, Iugoslavia)

Codeina
Codeina fosfat, compr. 15 mg (Lek Pharmatech, România)
Codeina fosfat 15mg, compr. 15 mg (LaborMed Pharma, România)
Codeina fosforica 15 mg, compr. 15 mg (Magistra C&C, România)
Codeine Phosphate, compr. 15 mg (ICN Hungary, Ungaria)
Fosfat de codeina, compr. 15 mg (Terapia, România)

Dihidrocodeină
DHC Continus, compr. ret. 60 mg; compr. ret. 90 mg; compr. ret. 120 mg (Lab. Napp, U.K.)

Oxicodona
Oxycontin, compr. film. elib. modif. 10 mg; compr. film. elib. modif. 20 mg; compr. film. elib. modif. 40 mg; compr. film. elib. modif. 80 mg (Mundipharma, Bermuda)

Pentazocina
Fortral, compr. 50 mg; sol. inj. 30 mg/ml – 1 ml (KRKA, Slovenia)
Fortwin, sol. inj. 30 mg/ml – 1 ml (Ranbaxy, India)
Saldoren, sol. inj. 30 mg/ml (Sicomed, România)

Petidina
Mialgin, sol. inj. 5 mg/ml – 2 ml (Sicomed, România)

Tramadol
Mabron, caps. 50 mg; sol. inj. 50 mg/ml – 2 ml (Medochemie, Cipru)
Tradolan, compr. film. 50 mg; sol. inj. 50 mg/ml – 1 ml; sol. inj. 50 mg/ml – 2 ml; sol orală 100 mg/ml; supoz. 100 mg (Lannacher, Austria)

*Tramadol,*caps. 50 mg; sol. inj. 50 mg/ml – 1 ml; sol. inj. 50 mg/ml – 2 ml; sol orală 100 mg/ml; supoz. 100 mg (KRKA, Slovenia)
Tramadol retard, compr. elib. prel. 100 mg (KRKA, Slovenia)
Tramadol 50 Slovakofarma, caps. 50 mg (Slovakofarma, Slovacia)
Tramadol Al, caps. 50 mg; sol. inj. 50 mg/ml – 2 ml; sol orală 100 mg/ml (Aliud, Germania)
Tramadolor 100 ID, compr. elib. modif. 100 mg (Salutas, Germania)
Tramagit, compr. 50 mg; sol. inj. 50 mg/ml – 2 ml; sol orală 100 mg/ml (Krewel Meuselbach, Germania)
Tramal, caps. 50 mg; sol. inj. 50 mg/ml – 1 ml;sol. inj. 50 mg/ml – 2 ml; sol. orală 100 mg/ml; supoz. 100 mg (Grunenthal, Germania)
Tramal retard, compr. film. ret. 100 mg; compr. ret.150 mg; compr. ret. 200 mg (Grunenthal, Germania)
Urgendol, caps. 50 mg; sol. inj. 50 mg/ml – 1 ml;sol. inj. 50 mg/ml – 2 ml (Win Medicare, India)

Antidoturi

Naloxon
Narcanti, sol. inj. 0,4 mg/ml – 1 ml (Dupont, Germania)
Nalorfina
Nalorphin, sol. inj. 5 mg/ml – 2 ml (S.E.R.B., Franţa)

ANALGEZICE ANTIPIRETICE

Derivaţi de acid salicilic

Acid acetilasalicilic
Acid acetilsalicilic, compr. 500 mg (Sicomed, România)
Acid acetilsalicilic 500, compr. 500 mg (Magistra C&C, România)
Acid acetilsalicilic TAMP, compr. 500 mg (Armedica, România)
ASAprin, compr. 500 mg (AC Helcor, România)
Aspirin, compr. 500 mg; compr. eff. 500 mg; compr. mast. 500 mg (Bayer, Germania)
Dolean pH 8, compr. film. 500 mg (Lab. 3M Sante, Franţa)
Europirin, compr. 500 mg (Europharm, România)
Europirin T, compr. 500 mg (Europharm, România)
Rompirin, compr. 500 mg (Antibiotice, România)
Diflunisal
Diflunisal, compr. film. 500 mg (TEVA, Israel)
Dolobid, compr. 500 mg (Merck Sharp&Dohme, Olanda)

Pirazolone

Metamizol
Algocalmin, compr. 500 mg; sol. inj. 500 mg/ml – 2 ml (Sicomed, România)
Analgin, compr. 500 mg (Europharm, România)
Metamizol, supoz. 300 mg (AC Helcor, România)
Nevralgin, sol. orală 45% (Pharmaplant, România)

Novalgin, compr. film. 500 mg; sol. inj. 500 mg/ml – 2 ml; sirop 50 mg/ml (Hoechst Marion Roussel, Germania)
Novocalmin, compr. 500 mg; supoz. 300 mg (Antibiotice, România)
Propifenazonă
Propifenazonă, caps. 100 mg; caps. 300 mg (Sicomed, România)

Derivaţi de p-aminofenol

Paracetamol
Adol, sirop 120 mg/ml (Julphar, Emiratele Arabe)
Aldolor, sol. orală 100 mg/ml (CTS Chemical, Israel)
Calpol, susp. orală 120 mg/ml; susp. orală 250 mg/ml (The Wellcome Foundation, U.K.)
Eferalgan, compr. eff. 500 mg (Bristol-Myers Squibb, Franţa)
Efferalgan, compr. eff. 500 mg; sirop 60 mg/2 ml; supoz. 150 mg; supoz. 80 mg (Lab. UPSA, Franţa)
Extra Strength Non Aspirin, compr. 500 mg (Leiner Health Product, S.U.A.)
Febricet, sirop 120 mg/5 ml (Hemofarm, Serbia)
Grippostad Hot, pulb. pt. sol. orală 600 mg (Stada Arzneimittel, Germania)
Panadol, compr. 500 mg (Sterling, U.K.)
Panadol Baby, susp. orală 120 mg/ml (Glaxo Wellcome Production, Franţa)
Panadol, compr. eff. 500 mg (SmithKline Beecham, Irlanda)
Paracetamol, compr. 500 mg (Sicomed, România)
Paracetamol, compr. 500 mg; supoz. 125 mg; supoz. 250 mg (Antibiotice, România)
Paracetamol, compr. 500 mg; supoz. 125 mg; supoz. 250 mg (Europharm, România)
Paracetamol, supoz. 125 mg; supoz. 250 mg (AC Helcor, România)
Paracetamol 500, compr. 500 mg (LaborMed Pharma, România)
Paracetamol 120, susp. orală 120 mg/5 ml (Berlin Chemie, Germania)
Paracetamol pt. copii, sol. orală 120 mg/5 ml (Pharmaplant Biogalenica, România)
Perfalgan, sol. perf. 10 mg/ml (Bristol-Myers Squibb, Franţa)
Sanador, compr. 500 mg (Laropharm, România)
Tylenol, compr. film. 500 mg; compr. mast. 80 mg; susp. orală 160 mg/5 ml (Mc Neil, S.U.A.)

ANTIMIGRENOASE

Triptani

Naratriptan
Naramig, compr. film. 2,5 mg (Glaxo Wellcome, U.K.)
Sumatriptan
Imigran, compr. film. 100 mg (Glaxo Operation, U.K.)
Imigran spray nazal, aerosol nazal 20 mg/doză (Glaxo Wellcome, Italia)
Rizatriptan
Maxalt, compr. 5 mg; compr. 10 mg; liof. oral 5 mg; liof. oral 10 mg (Merck Sharp& Dohme, Olanda)

Alte antimigrenoase

Iprazocrom
Divascan, compr. 2,5 mg (Berlin Chemie Menarini Group, Germania)

II. SISTEMUL NERVOS SOMATIC

ANESTEZICE LOCALE

Esteri ai acidului benzoic

Procaina

Clorhidrat de procaină, sol. inj. 1 mg/ml – 10 ml; sol. inj. 4 mg/ml – 2 ml (Sicomed, România)

Amide

Bupivacaina

Bupivacaina Infosint, sol. inj. 0,25% - 10 ml; sol. inj. 0,25% - 20 ml; sol. inj. 0,25% - 5 ml; sol. inj. 0,5% - 10 ml; sol. inj. 0,5% - 5 ml; sol. inj. 0,25% - 20 ml (A.C.S. Dobfar, Elveţia)
Bupivacaine Spinal, sol. inj. 7,5 mg/ml – 2 ml (Abbott Lab., S.U.A.)
Marcaine, sol. inj. 5 mg/ml – 20 ml; sol. inj. 5 mg/ml – 4 ml (AstraZeneca, Suedia)

Levobupivacaina

Chirocaine, sol. inj. 2,5 mg/ml – 10 ml; sol. inj. 5 mg/ml – 10 ml; sol. inj. 7,5 mg/ml – 10 ml (Abbott, Italia)

Lidocaina

Lidocain, sol. ext. 10% (Egis, Ungaria)
Lidocaina Infosint, sol. inj. 1% - 5 ml; sol. inj. 1% - 10 ml; sol. inj. 1% - 20 ml; sol. inj. 2% - 5 ml; sol. inj. 2% - 10 ml; sol. inj. 2% - 20 ml (A.C.S. Dobfar, Elveţia)
Pressicaine Fluid, sol. ext. 12,5% (Lab. Spad, Franţa)
Xilina, sol. inj. 1% - 20 ml; sol. inj. 2% - 2 ml; sol. inj. 4% - 2 ml; sol. inj. 1% - 10 ml (Sicomed, România)
Xylestesin, aerosol 16,8% (ESPE Dental Medizin, Germania)
Xylocaine, sol. ext. 10%; sol. inj. 50 mg/ml – 2 ml (AstraZeneca, Suedia)
Xylocontact, cremă pt. uz dentar 7,48% (Pierre Rolland, Franţa)
Xylonor, sol. ext. 15% (Septodont, Franţa)

Mepivacaina

Mepivastesin, sol. inj. 30 mg/ml – 1,7 ml (ESPE Dental Medizin, Germania)
Optocain, sol. inj. 3% - 1,8 ml (Moldeni Dental, Italia)
Scandonest Plaine, sol. inj. 3% - 1,8 ml (Septodont, Franţa)

Proparacaina

Alcaine, sol. oft. 0,5% (Alcon Couvreur, Belgia)

Ropivacaina

Naropin, sol. inj. 2 mg/ml – 10 ml; sol. inj. 2 mg/ml – 20 ml; sol. inj. 2 mg/ml – 100 ml; sol. inj. 2 mg/ml – 200 ml; sol. inj. 7,5 mg/ml – 10 ml; sol. inj. 7,5 mg/ml – 20 ml; sol. inj. 10 mg/ml – 10 ml; sol. inj. 10 mg/ml – 20 ml (AstraZeneca, Suedia)

CURARIZANTE

Curarizante antidepolarizante

Atracurium

Tracrium, sol. inj. 10 mg/ml – 2,5 ml; sol. inj. 10 mg/ml – 5 ml (The Wellcome Foundation, U.K.)

Mivacurium

Mivacron, sol. inj. 2 mg/ml – 5 ml; sol. inj. 2 mg/ml – 10 ml (Glaxo Wellcome, U.K.)

Pancuronium

Pavulon, sol. inj. 4 mg/ml – 2 ml (Organon, Olanda)

Pipecuronium

Arduan, pulb. pt. sol. inj. 4 mg (Gedeon Richter, Ungaria)

Rocuronium

Esmeron, sol. inj. 10 mg/ml – 5 ml; sol. inj. 10 mg/ml – 10 ml; sol. inj. 10 mg/ml – 25 ml (Organon, Olanda)

Vecuronium

Norcuron, pulb. pt. sol. inj. 4 mg; pulb. pt. sol. inj. 10 mg (Gedeon Richter, Ungaria)

Curarizante depolarizante

Suxametoniu

Lystenon, sol. inj. 0,1 g/0,5 ml – 5 ml (Nycomed, Austria)

III. SISTEMUL NERVOS VEGETATIV

SIMPATOMIMETICE

A se vedea la secţiunile:

- **IV (Antiastmatice)**
- **V (Stimulante cardiace, Vasoconstrictoare generale şi locale, Vasodilatatoare)**
- **XII (Tocolitice)**

SIMPATOLITICE

Antiglaucomatoase

Betaxolol

Betaxolol, sol. oft. 0,05% (Pharmaplant Biogalenica, România)
Betoptic, susp. oft. 0,25%; susp. oft. 0,5% (Alcon, Belgia)
Optipres , sol. oft. 0,5% (Cipla, India)

Timolol

Arutimol, sol. oft. 0,25%; sol.oft. 0,5% (Ankerpharm, Germania)
Cusimolol, sol. oft. 0,25%; sol.oft. 0,5% (Alcon, Spania)
Nyolol, gel oft. 0,5% (Novartis, Elveţia)
Ophtamolol, sol. oft. 0,5% (Dar Al Dawa, Iordania)
Timo-gal, sol.oft. 0,5% (Pharmaplant Biogalenica, România)
Timolol maleate, sol. oft. 0,25%; sol.oft. 0,5% (E.I.P.I.C.O., Egipt)
Timoptic, sol. oft. 0,25%; sol.oft. 0,5% (Merck Sharp&Dohme, Olanda)

Carteol

Carteol, sol. oft. 1%; sol. oft. 2% (Sifi, Italia)

A se vedea şi la secţiunea:

- **V (Antihipertensive, Vasodilatatoare periferice)**

PARASIMPATOMIMETICE

Parasimpatomimetice directe

Acetilcolina

Miochol E, pulb. liof. 10 mg (Novartis, Elveţia)

Carbacol

Miostat, sol.oft. 0,01% (Alcon, S.U.A.)

Pilocarpina

Apicarpin, sol. oft. 2%; sol. oft. 4 % (Amman Pharma, Iordania)
Dropil, sol. oft. 2% (Bruschettini, Italia)
Isoptocarpine, sol. oft. 2% (Alcon, Belgia)
Pilocarpina, sol. oft. 2% (Pharmaplant Biogalenica, România)

Anticolinesterazice

Distigmina

Ubretid, compr. 5 mg; sol. inj. 0,5 mg/ml – 1 ml (Nycomed, Austria)

Neostigmina

Miostin, compr. 15 mg (LaborMed Pharma, România)
Miostin, sol. inj. 0,5 mg/ml – 1 ml; sol. inj. 0,5 mg/ml – 5 ml (Sicomed, România)

Piridostigmina

Dostirav, compr. 30 mg; drajeuri 60 mg (Promedic, România)
Mestinon, drajeuri 60 mg (ICN, Ungaria)

PARASIMPATOLITICE

Midriatice

Atropina

Apitropin, sol. oft. 1% (Amman Pharm, Iordania)

Ciclopentolat

Cyclogyl, sol. oft. 0,5%; sol. oft. 1% (Alcon, Belgia)

Tropicamida

Mydriacyl, sol. oft. 0,5%; sol. oft. 1% (Alcon, Belgia)
Mydrum, sol. oft. 0,5% (Ankerpharm, Germania)
Tropicamida, sol. oft. 0,5% (Pharmaplant Biogalenica, România)
Tropixal, sol. oft. 0,5% (Demo, Grecia)

Antispastice urinare

Emepronium

Cisrelax, compr. film. 200 mg (ICN Galenica, Yugoslavia)

Oxibutinin

Driptane, compr. 5 mg (Lab. Debat, Franţa)

Propiverin

Detrunorm, drajeuri 15 mg (Schering Plough, Germania)

Tolterodin

Detrusitol, compr. film. 1 mg; compr. film. 2 mg; caps. elib. prel. 2 mg; caps. elib. prel. 4 mg (Pharmacia&Upjohn, Suedia)

A se vedea şi la secţiunile:

- **IV (Antiastmatice)**
- **VII (Hiposecretoare gastrice, Antispastice)**

IV. APARATUL RESPIRATOR

ANTITUSIVE

Antitusive centrale opioide

Codeina
Codeina fosfat, compr. 15 mg (Lek Pharmatech, România)
Codeina fosfat 15 mg, compr. 15 mg (LaborMed Pharma, România)
Codeina fosforica 15 mg, compr. 15 mg (Magistra C&C, România)
Codeine phosphate, compr. 15 mg (ICN, Ungaria)
Fosfat de codeină, compr. 15 mg (Terapia, România)
Fosfat de codeina 15 mg, compr. 15 mg (Laropharm, România)

Dextrometorfan
Dexir, sol. orală 7,5 mg/5 ml; sol. orală 15 mg/5 ml (Lab. UPSA, Franţa)
Humex, sirop 0,1 g/100 ml; 0,133 g/100 ml (Lab. URGO, Franţa)
Pulmodexane, sol. orală 300 mg/100 ml (Sanofi Winthrop, Franţa)
Robitussin Antitussicum, sol. orală 7,5 mg/5 ml (Ivax, Cehia)
Robitussin Junior, sol. orală 3,75 mg/5 ml (Ivax, Cehia)
Rofedex, sirop 15 mg/5 ml (Biofarm, România)
Tussin, compr. 10 mg (Europharm, România)
Tussin forte, compr. 20 mg (Europharm, România)
Tussin sirop, sirop 0,1% (Europharm, România)
Wick Formel 44, sirop 20 mg/15 ml (Procter&Gamble, Germania)
Wick Kinder Formel 44, sirop 7,5 mg/15 ml (Procter&Gamble, Germania)

Antitusive centrale neopioide

Butamirat
Sinecod, sirop 1,5 mg/ml; sol. orală 5 mg/ml (Zyma, Elveţia)
Tusosedal, sol.orală 0,15 mg%; sol. orală 0,45% (Pharmaplant Biogalenica, România)

Clobutinol
Tabcin, sirop 0,4% (Bayer AG, Germania)
Tussamed, sirop 0,4% (Hexal AG, Germania)

Oxeladina
Paxeladine, caps. cu elib. prel. 40 mg; sirop 0,2% (Beaufour Ipsen, Franţa)

Antitusive periferice

Levodropropizina
Levopront, sirop 0,6%; sol. orală 0,6% (Heinrich Mack Nachf, Germania)

Prenoxdiazina
Libexin, compr. 100 mg (Chinoin, Ungaria)

EXPECTORANTE

Secretostimulante

Guaifenesina
Adult Meltus, sirop 2% (Seton Healthcare Group, U.K.)
Junior Meltus, sirop 1% (Seton Healthcare Group, U.K.)

Robitussin Expectorans, sol. orală 100 mg/5 ml (Wyeth-Lederle Pharma, Austria)
Trecid, sirop 2 %; sol. orală 10% (Biofarm, România)
Trecid, compr. 100 mg (Sicomed, România)

Bronhosecretolitice

Acetilcisteina
ACC, pulb. pt. sol. orală 100 mg/plic; pulb. pt. sol. orală 200 mg/plic (Salutas Pharma, Germania)
ACC, caps. 200 mg; compr. eff. 200 mg; sol. inj 100 mg/ml – 3 ml (Hexal AG, Germania)
Acetilcisteina, caps 200 mg (LaborMed Pharma, România)
Fluimucil, compr. eff. 600 mg; granule pt. sol. orală 100 mg/plic; granule pt. sol. orală 200 mg/plic; sol. inj 100 mg/ml – 3 ml; sol. inj 200 mg/ml – 3 ml (Inpharzam SA Zambon, Italia)
Mucovim, caps. 100 mg; caps. 200 mg (Vim Spectrum, România)
Hidonac, sol. perf. 200 mg/ml – 25 ml (Inpharzam SA Zambon, Italia)
Siran, compr. eff. 200 mg; compr. eff. 600 mg; pulb. susp. 100 mg/plic; pulb susp. 200 mg/plic (Temmler Pharma, Germania)

Ambroxol
Ambolar, sirop 0,3% (Dar Al Dawa, Iordania)
Ambrohexal, sirop 0,3% (Hexal AG, Germania)
Ambroxol, sol. orală 7,5 mg/ ml (Glaxo Wellcome, Egipt)
Ambroxol, sol.orală 0,3%; sol. orală 0,75% (Pharmaplant Biogalenica, România)
Ambroxol, compr. 30 mg; sirop 0,3% (Egis, Ungaria)
Ambroxol AL, compr. 30 mg; sirop 0,3%; sol. orală în picături 0,75% (Aliud, Germania)
Ambroxol Q, compr. 30 mg (Biogal Pharmaceutical, Ungaria)
Dignobroxol, sol. orală 7,5 mg/ml (Sankyo, Germania)
Mucosolvan, compr. 30 mg; sirop 15 mg/5 ml; sirop 30 mg/5 ml (Boehringer Ingelheim, Germania)
Muxol, compr. 30 mg; sol.orală 3 mg/ml (Lab. LeurquinMediolan, Franţa)

Bromhexin
Bisolvon, compr. 8 mg; sirop 4 mg/5 ml; sirop 8 mg/5 ml; sol, orală 0,2% (Boehringer Ingelheim, Germania)
Bromhexin, compr. 8 mg (Antibiotice, România)
Bromhexin 10 BC, sol. orală 0,2% (Berlin Chemie AG Kenarini Group, Germania)
Bromhexin 12, compr. 12 mg (Fahlberg List, Germania)
Bromhexin 12 BC, sol. orală 1,2% (Berlin Chemie AG Kenarini Group, Germania)
Bromhexin 12 mg, compr. 12 mg (Laropharm, România)
Bromhexin 8, sol. orală 0,8% (Krewel Meuselbach, Germania)
Bromhexin 8, compr. 8 mg (AC Helcor, România)
Bromhexin 8 mg, compr. 8 mg (Magistra C&C, România)
Bromhexin clorhidrat, sol. orală 0,2% (Pharmaplant Biogalenica, România)

Carbocisteina
Carbocisteina, sol. orală 5% (Pharmaplant Biogalenica, România)
Convenil, sirop 5% (Demo, Grecia)
Estival, sirop 5% (Specifar, Grecia)
Fenorin, sirop 2,5%; sirop 5% (Lek, Slovenia)
Fluifort, sirop 9% (Dompe, Italia)

Humex Expectorant, sirop 2%; sirop 5% (Lab. URGO, Franţa)
Mucosol, caps. 375 mg; sirop 250 mg/5 ml (CTS Chemical, Israel)
Mucotreis, sirop 2%; sirop 5% (Ecobi Pharmaceuticici, Italia)
Rhinathiol, caps. 375 mg; sirop 2%; sirop 5% (Sanofi-Synthelabo, Franţa)

Dornaza alfa (desoxiribonucleaza)
Pulmozyme, sol. inhal. 1 mg (1000UI)/ml – 2,5 ml (Hoffmann La Roche, Elveţia)

Erdosteina
Erdomed, caps. 150 mg; caps. 300 mg (Medicom, Cehia)

ANTIASTMATICE

Bronhodilatatoare

Adrenomimetice

Bambuterol
Bambec, compr. 10 mg; compr. 20 mg; sol. orală 1 mg/ml (AstraZeneca, Suedia)

Clenbuterol
Spiropent, compr. 0,02 mg (Boehringer Ingelheim, Germania)

Efedrina clorhidrat
Efedrina, compr. 50 mg (Armedica, România)
Efedrina, sol. inj. 10 mg/ml – 1 ml; sol. inj. 50 mg/ml – 1 ml (Sicomed, România)

Fenoterol
Berotec, aerosol sol. inhal. 100 mcg/doză (Boehringer Ingelheim, Germania)
Partusisten , compr. 5 mg; sol. inj. 0,05 mg/ml – 10 ml (Boehringer Ingelheim, Germania)

Formoterol
Oxis Tubuhaler, pulb. inhal. 4,5 mcg/doză; pulb. inhal. 9 mcg/doză (AstraZeneca, Suedia)

Orciprenalină
Alupent, aerosol, 750 mcg/doză (Boehringer Ingelheim, Germania)
Astmopent, aerosol, 750 mcg/doză (Glaxo Wellcome Poznan, Polonia)

Salbutamol
Salamol Easy-Breathe, aerosol susp. inhal. 100 mcg/doză (Ivax, Cehia)
Salamol Inhaler, aerosol susp. inhal. 100 mcg/doză (Ivax, Cehia)
Salbutamol, aerosol 100 mcg/doză (Glaxo Wellcome Poznan, Polonia)
Salbutamol, sirop 2 mg/5 ml (E.I.P.I.C.O., Egipt)
Salbutamol 4 mg, compr. 4 mg (Magistra C&C, România)
Ventolin, aerosol 100 mcg/doză; compr. 2 mg; compr. 4 mg; sirop 2 mg/5 ml; sol. inhal. 5 mg/ml (Glaxo Wellcome, U.K.)
Ventolin Accuhaler, pulb inhal. 200 mcg/doză (Glaxo Wellcome, U.K.)

Salmeterol
Salmeter, aerosol 25 mcg/doză (Dr. Reddy's Lab., India)
Serevent, aerosol 25 mcg/doză (Glaxo Wellcome, U.K.)

Terbutalina
Aironyl, sirop 1,5 mg/5 ml (Sedico, Egipt)
Bricanyl, compr. 2,5 mg; compr. 5 mg; sol. inhal. 2,5 mg/ml – 2 ml; sol. inj. 0,5 mg/ml – 1 ml (AstraZeneca, Suedia)
Bricanyl Turbuhaler, pulb inhal. 0,5 mg/doză (AstraZeneca, Suedia)

Parasimpatolitice

Ipratropium
Atrovent, sol. inhal. 0,26 mg/ml (Boehringer Ingelheim, Germania)
Atrovent Metered Dose Inhaler, susp. inhal. 20 mcg/doză – 15 ml (Boehringer Ingelheim, Germania)
Atrovent Nasal, aerosol nazal 0,03%; aerosol nazal 0,06% (Boehringer Ingelheim, Germania)
Ipravent 20-Inhaler, aerosol 20 mcg/doză (Cipla, India)

Tiotropium
Spiriva, caps. cu pulb. inhal. 18 mcg (Boehringer Ingelheim, Germania)

Musculotrope

Aminofilina
Aminophyllinum Retard, compr. ret. 350 mg (KRKA, Slovenia)
Euphyllin Quick 200, compr. eff. 200 mg (Byk, Germania)
Miofilin, caps. 100 mg; sol.inj. 24 mg/ml – 2 ml; sol.inj. 24 mg/ml – 10 ml (Sicomed, România)
Miozone, compr. 100 mg (Ozone, U.K.)

Teofilina
Teotard, caps. ret. 200 mg; caps. ret. 350 mg (KRKA, Slovenia)
Theo-SR, caps. elib. prel. 100 mg; caps. elib. prel. 200 mg; caps. elib. prel. 300 mg (Glaxo Wellcome, Egipt)
Uni-Dur, compr. elib. prel. 400 mg; compr. elib. prel. 600 mg (Schering Plough, Italia)

Antileucotriene

Montelukast
Singulair, compr. film. 10 mg; compr. mast. 4 mg; compr. mast. 5 mg (Merck Sharp& Dohme, Olanda)

Inhibitoare ale degranulării mastocitelor

Acid cromoglicic
Taleum, aerosol 1 mg/doză (Egis, Ungaria)

Ketotifen
Frenasma, sirop 1 mg/5 ml (Faran, Grecia)
H-Ketotifen, compr. 1 mg (AC Helcor, România)
Ketarfen, compr. 1 mg (Armedica-Chemo Iberica, România-Spania)
Keto-Gal, sol. orală 1 mg/5 ml (Pharmaplant Biogalenica, România)
Ketof, compr. 1 mg; sol. orală 1 mg/5 ml (Hexal AG, Germania)
Ketotifen, compr. 1 mg; sirop 1 mg/5 ml (Nihfi, Bulgaria)
Ketotifen, compr. 1 mg (Magistra C&C, România)
Ketotifen 1 mg, compr. 1 mg (LaborMed Pharma, România)
Zaditen, compr. 1 mg (Novartis,U.K.)
Zaditen, sol. oft. 0,025% (Ciba Vision, Franţa)

Nedocromil
Tilade, aerosol susp. 2 mg/doză (Fision Pharmaceuticals, U.K.)

Corticosteroizi

Beclometazon

Aldecin Inhaler, aerosol 50 mcg/doză (Schering Plough, Elveţia)
Beclazone, aerosol susp. inhal 100 mcg/doză; aerosol susp. inhal. 250 mcg /doză (Ivax, Cehia)
Beclocort, aerosol 50 mcg/doză; aerosol 250 mcg /doză (Glaxo Wellcome, Polonia)
Becloforte Inhaler, aerosol 250 mcg /doză (Glaxo Wellcome, U.K.)
Beclomet Easyhaler, pulb. inhal. 200 mcg/doză (Orion, Finlanda)
Becotide 50 Inhaler, aerosol 50 mcg /doză (Glaxo Wellcome, U.K.)
Ecobec, aerosol sol. inhal 100 mcg/doză; aerosol sol. inhal. 250 mcg /doză (Ivax, Cehia)

Budesonid

Budenofalk, caps. gastrorez. 3 mg (Losan Pharma, Germania)
Entocort, caps. 3 mg (AstraZeneca, Suedia)
Entocort 2 mg Clisma, compr. + solv. 2 mg (AstraZeneca, Suedia)
Pulmicort Tubuhaler, pulb. inhal. 100 mg/doză; pulb. inhal. 200 mg/doză; pulb. inhal. 400 mg/doză (AstraZeneca, Suedia)
Pulmicort, aerosol nazal 0,125 mg/ml; aerosol nazal 0,25 mg/ml; aerosol nazal 0,5 mg/ml (AstraZeneca, Suedia)
Rhinocort Aqua, spray nazal 50 mcg/doză; susp. nazală 32 mcg/doză (AstraZeneca, Suedia)
Tafen Nasal, susp. nazală 50 mcg/doză (Lek, Slovenia)

Flunisolid

Bronilide, aerosol 255 mcg/doză (Boehringer Ingelheim, Germania)

Fluticason

Flixotide, aerosol susp. inhal. 25 mcg/doză; aerosol susp. inhal. 50 mcg/doză; aerosol susp. inhal. 125 mcg/doză; aerosol susp. inhal. 250 mcg/doză (Glaxo Wellcome, Franţa, U.K.)
Flixotide Nebules, susp. inhal. 0,5 mg/2 ml; susp. inhal. 2 mg/2 ml (Glaxo Wellcome, Australia)

Triamcinolon

Azmacort Inhaler, sol. inhal. 200 mg/doză (Rhone Poulenc Rorer, S.U.A.)

Antiinflamatoare nesteroidiene

Fenspirid

Eurespal, compr. film. 80 mg; sirop 0,2% (Lab. Servier, Franţa)

SURFACTANŢI PULMONARI

Poractant alfa

Curosurf, susp. intratraheală 80 mg/ml (Chiesi, Italia)
Survanta, susp. inhal. (Abbot, Irlanda)

V. APARATUL CARDIOVASCULAR

STIMULANTE CARDIACE

Glicozizi cardiotonici

Deslanozid

Deslanozid, sol. inj. 2 mg/ml – 2 ml (Sintofarm, România)

Digoxin

Corlan, sol. inj. 0,25 mg/ml – 1 ml (Pliva Krakow, Polonia)
Digoxin, compr. 0,25 mg; sol. inj. 0,25 mg/ml – 2 ml (Sicomed, România)
Lanoxin, sol. inj. 0,25 mg/ml – 2 ml; sol. orală 0,05 mg/ml (Glaxo Wellcome, U.K.)

Agenţi adrenergici şi dopaminergici

Adrenalina

Adrenalina, sol. inj. 1‰ – 1 ml (Terapia, România)

Dobutamina

Dobutamin Solvay, pulb. pt. sol. inj. 250 mg (Solvay, Germania)
Dobutrex Solution, sol. inj. 12,5 mg/ml – 20 ml (Eli Lilly, Germania)
Dobutrex, liof. pt. sol. perf. 250 mg (Eli Lilly, U.S.A.)

Dopamina

Dopamin AWD, sol. inj. 10 mg/ml – 5 ml (AWD, Germania)
Dopamin Solvay 200, conc. pt. sol. perf. 20 mg/ml – 10 ml (Solvay, Germania)
Dopamină clorhidrat, sol. inj. 5 mg/ml – 10 ml (Sicomed, România)

Izoprenalina

Isoprenalin, sol. inj. 0,2 mg/ml – 1 ml (Terapia, România)

Inhibitori ai fosfodiesterazei

Milrinona

Corotrope, sol.inj. 1 mg/ml – 10 ml (Sanofi Winthrop, Franţa)

ANTIARITMICE

Antiaritmice clasa I

Antiaritmice clasa IA

Ajmalina

Neo-Gilurytmal, compr. film. 20 mg (Solvay, Germania)

Chinidina

Chinidină 200, compr. 200 mg (Laropharm, România)
Kinidin Durules, compr. film. 200 mg (AstraZeneca, Suedia)

Sparteina

Sulfat de sparteina, sol. inj. 20 mg/ml – 1 ml (Biofarm, România)

Antiarimice clasa IB

Lidocaina

Clorhidrat de lidocaina, sol. inj. 2 mg/ml – 2 ml (Farmaco, Rep. Moldova)
Lidocain hydroclorid, sol. inj. 1%; sol. inj. 2 % (A.C.S. Dobfar INFO, Elveţia)
Xilină, sol. inj. 1% – 10 ml; sol. inj. 1% – 5 ml sol. inj. 2% – 2 ml; sol. inj. 4% - 2 ml (Sicomed, România)
Xylocaine, sol. inj. 5 mg/ml – 20 ml; sol. inj. 10 mg/ml – 20 ml; sol. inj. 10 mg/ml – 50 ml (AstraZeneca, Suedia)

Mexiletina

Mexiletin 200, caps. 200 mg (LaborMed Pharma, România)
Mexitil, caps. 200 mg; sol. inj. 25 mg/ml – 10 ml (Boehringer Ingelheim, Germania)

Antiaritmice clasa IC

Flecainida

Tambocor, compr. 50 mg; compr. 100 mg (3M Health Care, U.K.)

Propafenona

Propafenon AL 150, compr. film. 150 mg (Aliud, Germania)
Propafenonă, compr. 150 mg (Arena, România)
Rytmonorm, compr. film. 150 mg (Abbott, Germania)
Rytmonorm, sol. inj. 3,5 mg/ml – 20 ml (Ebewe Arzneimittel, Germania)

Antiaritmice clasa II

A se vedea la Antihipertensive

Antiaritmice clasa III

Amiodarona

Amiodaronă, compr. 200 mg (LaborMed Pharma, România)
Amiodaronă 200, compr. 200 mg (Laropharm, România)
Amiodaronă 200, compr. 200 mg (Promedic, România)
Amiodarone-Rivo 200, compr. 200 mg (Rivopharm, Elveţia)
Amiokordin, compr. 200 mg (KRKA, Slovenia)
Cordarone, compr. diviz. 200 mg; sol. inj. 50 mg/ml – 3 ml (Sanofi Winthrop, Franţa)
Mioritmin, compr. 200 mg (AC Helcor, România)
Sedacoron, compr. 200 mg; conc. pt. sol. perf. 50 mg/ml (Ebewe Pharma, Austria)

Antiaritmice clasa IV

Fenilalchilamine

Verapamil

Cordamil, compr. film. 40 mg; compr. film. 80 mg (AC Helcor, România)
Falicard, compr. film. 40 mg; compr. film. 80 mg; compr. film. 120 mg; sol. inj. 2,5 mg/1ml – 2 ml (AWD, Germania)
Falicard Long, caps. ret. 180 mg (AWD, Germania)
Isoptin, compr. film. 40 mg; compr. film. 80 mg; sol. inj. 2,5 mg/1ml – 2 ml (Knoll AG, Geramania)
Isoptin RR, compr. ret. 240 mg (Knoll AG, Germania)

Ranil, compr. film. 40 mg (Faran, Grecia)
Verapamil, drajeuri 40 mg; drajeuri 80 mg (Chinoin, Ungaria)
Verapamil, caps. 80 mg (Arena Group, România)
Verapamil AL, compr. film. 40 mg; compr. film. 80 mg (Aliud Pharma, Germania)
Varogalid ER, compr. film. elib. prel. 240 mg (Ivax, Cehia)

ANTIANGINOASE

Nitraţi organici şi alţi compuşi donori de NO

Isosorbid dinitrat

Cordil, compr. 10 mg; compr. 20 mg (Armedica - Dexxon, România)
Cordil SR, compr. film. ret. 40 mg (Armedica - Dexxon, România)
Dinicord retard 20 mg, caps. elib. prel. 20 mg (LaborMed Pharma, România)
Diniter SR, caps. elib. prel. 20 mg; caps. elib. prel. 40 mg (Ethypharm Ind., Franţa)
Iso Mack Spray, aerosol sublingual 1,25 mg/doză (Heinrich Mack Nachf, Germania)
Iso Mack retard, caps. ret. 20 mg; caps. ret. 40 mg; caps. ret. 60 mg (Heinrich Mack Nachf, Germania)
Isodinit, compr. 10 mg (Balkan Pharma, Bulgaria)
Isodinit retard, compr. ret. 20 mg (Balkan Pharma, Bulgaria)
Isosorbid, compr. 20 mg (Antibiotice, România)
Isosorbid dinitrat, compr. 10 mg (LaborMed Pharma, România)
Isosorbide dinitrat 10 mg, compr. 5 mg; compr. 10 mg (E.I.P.I.C.O., Egipt)
Maycor retard, caps. ret. 20 mg; caps. ret. 40 mg (Godecke, Germania)
Romisodin, compr. 10 mg; compr. 20 mg (Sicomed, România)

Isosorbid mononitrat

Mono Mack, compr. 20 mg; compr. 40 mg (Heinrich Mack Nachf, Germania)
Mono Mack depot, compr. ret. 100 mg (Heinrich Mack Nachf, Germania)
Olicard Retard, caps. ret. 40 mg; caps. ret. 60 mg (Solvay, Germania)
Pentacard, compr. 10 mg; compr. 20 mg; compr. 40 mg (BYC Gulden, Germania)

Nitroglicerina

Lenitral, sol.perf. 1,5 mg/ml – 2 ml; sol.perf. 1,5 mg/ml - 10 ml; caps. ret. 2,5 mg; caps. ret. 7,5 mg (Lab. Besins International, Franţa)
Minitran 5; Minitran 10, sist. transderm. 18 mg; sist. transderm. 36 mg (3M Medica, Germania)
Nitro-Mack retard, caps. 2,5 mg; caps. 5 mg (Heinrich Mack Nachf, Germania)
Nitro 5 mg/ml, sol. perf. 5 mg/ml – 5 ml (Orion, Finlanda)
Nitroderm TTS 5; Nitroderm TTS 10, sist. transderm. 25 mg; sist. transderm. 50 mg (Novartis, Elveţia)
Nitroglicerina, compr. 0,5 mg (Sicomed, România)
Nitromint retard, compr. ret. 2.6 mg (Egis, Ungaria)
Nitromint Sublingual, aerosol 0,4 mg/doză (Egis, Ungaria)
Trinitrosan, conc. pt. sol. perf. 5 mg/ml – 1 ml (Merck, Germania)

Pentaeritritil tetranitrat

Nitropector, compr. 20 mg (Terapia, România)
Pectonit, compr. 20 mg (Ozone, U.K.)
Pentalong, compr. 50 mg (Isis Pharma, Germania)

Molsidomin

Molsihexal, compr. 1 mg; compr. 4 mg; compr. elib. prel. 8 mg (Hexal AG, Germania)

Blocante ale canalelor de calciu

Benzotiazepine

Diltiazem

Aldizem, compr. 60 mg; compr. 90 mg (Alkaloid, Macedonia)
Aldizem RR, caps. ret. 180 mg (Alkaloid, Macedonia)
Asdilt, compr. 60 mg (Europharm, România)
Corzem, compr. film. 60 mg; compr. film. 120 mg (AC Helcor, România)
Diacord, compr. 60 mg (Magistra C&C, România)
Diacordin, compr. 60 mg (Leciva, Cehia)
Diacordin Retard, compr. film. ret. 90 (Leciva, Cehia)
Diltiazem, compr. 60 mg (E.I.P.I.C.O., Egipt)
Diltiazem, compr. 60 mg (Sicomed, România)
Dilzem, compr. 60 mg (Godecke, Germania)
Dilzem Parenteral, liof. pt. sol. inj. 25 mg (Godecke, Germania)
Dilzem Retard, compr. ret. 90 mg (Godecke, Germania)

Inhibitoarele recaptării adenozinei

Dipiridamol

Dipiridamol, compr. film. 25; compr. film. 75mg; draj. 25 mg; sol. inj. 5mg/ml-2ml (Sicomed, România)
Persantin, draj.75mg (Boehringer Ingelheim, Germania)

Alte antianginoase

Trimetazidina

Preductal, compr. film. 20 mg; compr. film. elib. modif. 35 mg (Lab. Servier, Franţa)
Tazidil, drajeuri 20 mg (Promedic, România)
Trimetazidina, compr. film. elib. modif. 35 mg (LaborMed Pharma, România)

ANTIHIPERTENSIVE

SIMPATOLITICE

Agonişti ai receptorilor presinaptici adrenergici alfa$_2$ şi imidazolici I$_1$

Clonidina

Clonidina, compr. 0,15 mg (Sintofarm, România)
Clonidina clorhidrat, compr. 0,075 mg (Promedic, România)
Clonidina 0,100 mg, compr. 0,1 mg (Remedia, România)
Haemiton, compr. 0,075 mg; compr.0,300 mg (AWD, Germania)

Moxonidina

Cynt, compr. film. 0,2 mg; compr. film. 0,3 mg; compr. film. 0,4 mg (Eli Lilly, Spania)
Physiotens, compr. film. 0,2 mg; compr. film. 0,3 mg; compr. film. 0,4 mg (Solvay, Germania)

Rilmenidina

Tenaxum, compr. 1 mg (Lab. Servier, Franţa)

Neurosimpatolitice

Alfa-metil DOPA

Dopegyt, compr. 250 mg (Egis, Ungaria)

Reserpina

Hiposerpil, compr. 0,25 mg (Sicomed, România)
Raunervil, sol. inj. 2,5 mg/ml – 1 ml (Sicomed, România)

Alfa-adrenolitice

Doxazosin

Cardura, compr. 1 mg; compr. 2 mg (Pfizer, Germania)
Cardura XL, compr. elib. prel. 4 mg; compr. elib. prel. 8 mg (Pfizer, Franţa)
Dozasin, compr. 1 mg; compr. 2 mg; compr. 4 mg (Promedic, România)
Kamiren, compr. 1 mg; compr. 2 mg; compr. 4 mg (KRKA, Slovenia)
Magurol, compr. 1 mg; compr. 2 mg; compr. 4 mg (Medochemie, Cipru)
Zoxon, compr. 1 mg; compr. 2 mg; compr. 4 mg (Leciva, Cehia)

Prazosin

Minipress, compr. 1 mg; compr. 2 mg (Pfizer, Belgia)

Terazosin

Hytrin, compr. 2 mg; compr. 5 mg; compr. 10 mg (Abbott, U.K.)
Hytrin Starter Pack, compr. 1 mg + 2 mg (Abbott, U.K.)
Terazosin, compr. 1 mg; compr. 2 mg; compr. 5 mg; compr. 10 mg (Egis, Ungaria)

Beta-adrenolitice

Beta-adrenolitice selective beta-1

Atenolol

Atecor, compr. 100 mg (Win-Medicare, India)
Atenocor, compr. 50 mg; compr. 100 mg (AC Helcor, România)
Atenolol, compr. 50 mg; compr. 100 mg (LaborMed Pharma, România)
Atenolol, compr. film. 50 mg; compr. film 100 mg (Armedica, România)
Atenolol, compr. film. 50 mg; compr. film 100 mg (Terapia, România)
Atenolol, compr. 100 mg (Laropharm, România)
Atenosan, compr. 50 mg; compr. 100 mg (Sanofi Winthrop, Franţa)
Atenova, caps. 50 mg; caps. 100 mg (Lab. Lupin, India)
Azectol, compr. 100 mg (Help, Grecia)
Blocotenol, compr. 50 mg; compr. 100 mg (Azupharma, Germania)
Ephitensin, caps. 100 mg (Europharm, România)
Hypoten, compr. film. 50 mg; compr. film 100 mg (Hikma, Iordania)
Novo-Atenol, compr. 50 mg; compr. 100 mg (NovoPharm, Canada)
Tenormin, compr. film. 50 mg; compr. film 100 mg (AstraZeneca; U.K.)
Vascoten, compr. film. 50 mg; compr. film 100 mg (Medochemie, Cipru)

Betaxolol

Lokren, compr. film. 20 mg (Sanofi Winthrop, Franţa)

Bisoprolol

Concor, compr. film. 2,5 mg; compr. film. 5 mg; compr. film. 10 mg (Merck, Germania)

Celiprolol

Celipres, compr. film. 100 mg; compr. film. 200 mg (Ranbaxy, India)
Celiprol, compr. film. 100 mg; compr. film. 200 mg (Leciva, Cehia)

Metoprolol
Betalok, sol. inj. 1 mg/ml – 1 ml (AstraZeneca, Suedia)
Betalok Zok, compr. ret. 50 mg; compr. ret. 100 mg; compr. ret. 200 mg (AstraZeneca, Suedia)
Betaprol, compr. 50 mg; compr. 100 mg (AC Helcor, România)
Bloxan, compr. 100 mg (KRKA, Slovenia)
Egylok, compr. 25 mg; compr. 50 mg; compr. 100 mg (Egis, Ungaria)
Metoprolol, compr. 50 mg; compr. 100 mg (LaborMed Pharma, România)
Metoprolol, compr. 50 mg; compr. 100 mg (Terapia, România)
Metoprolol, compr. 100 mg (Promedic, România)
Metoprolol, compr. 50 mg (Laropharm, România)
Metoprolol AL, compr. 50 mg; compr. 100 mg (Aliud Pharma, Germania)
Vasocardin, compr. 50 mg; compr. 100 mg (Slovakofarma, Slovacia)

Nebivolol
Nebilet, compr. 5 mg (Berlin Chemie AG Menarini Group, Germania)

Talinolol
Cordanum, drajeuri 50 mg; drajeuri 100 mg (AWD, Germania)

Beta-adrenolitice neselective

Metopranolol
Trimepranol, compr. 10 mg; compr. 40 mg (Spofa, Slovacia)

Propranolol
Propranolol, compr. 10 mg; compr.40 mg (Sicomed, România)
Propanolol, compr. 10 mg; compr.40 mg (Sintofarm, România)

Sotalol
Darob, compr. 80 mg; compr. 160 mg (Knoll, Germania)
Gilucor, compr. 80 mg; compr. 160 mg (Solvay Pharmaceuticals, Germania)
Sotalol, compr. 80 mg (Sicomed, România)
Sotalol AL, compr. 80 mg; compr. 160 mg (Aliud Pharma, Germania)

Tertatolol
Evartan, compr. 5 mg (Lab. Servier, Franţa)

Beta-blocante şi alfa-blocante

Carvedilol
Coryol, compr. 12,5 mg; compr. 25 mg (KRKA, Slovenia)
Dilatrend, compr. 6,25 mg; compr. 12,5 mg; compr. 25 mg (Roche Diagnostic, Austria)

VASODILATATOARE

Blocante ale canalelor de calciu

Dihidropiridine

Amlodipina
Cristacor, compr. 5 mg; compr. 10 mg (Lek, Slovenia)
Norvasc, compr. 5 mg; compr. 10 mg (Pfizer, Belgia)

Felodipina
Auronal, compr. elib. prel. 2,5 mg; compr. elib. prel. 5 mg; compr. elib. prel. 10 mg (Omega Pharma, Islanda)
Felodipin AL Retard, compr. elib. modif. 2,5 mg; compr. elib. modif. 5 mg; compr. elib. modif. 10 mg (Aliud Pharma, Germania)

Plendil, compr. film. ret. 2,5 mg; compr. film. ret. 5 mg; compr. film. ret. 10 mg (AstraZeneca, Suedia)
Presid, compr. film. elib. prel. 2,5 mg; compr. film. elib. prel. 5 mg; compr. film. elib. prel. 10 mg (Ivax, Cehia)

Lacidipina
Lacipil, compr. film. 2 mg; compr. film 4 mg (Glaxo Wellcome, Spania)

Lercanidipina
Leridip, compr. film. 9,4 mg (Berlin Chemie AG Menarini Group, Germania)

Nifedipina
Adalat CR, compr. elib. modif. 20 mg; compr. elib. modif. 30 mg; compr. elib. modif. 60 mg (Bayer AG, Germania)
Adalat EINS, compr. film. 30 mg; compr. film. 60 mg (Bayer AG, Germania)
Adalat Retard, compr. ret. 20 mg (Bayer AG, Germania)
Cordipin, compr. 10 mg (KRKA, Slovenia)
Cordipin Retard, compr. ret. 20 mg (KRKA, Slovenia)
Corinfar Retard, compr. ret. 10 mg; compr. ret. 20 mg (AWD, Germania)
Epilat Retard, drajeuri 20 mg (E.I.P.I.C.O., Egipt)
Nifadil, compr. film. 10 mg (Alkaloid, Macedonia)
Nifedipin, drajeuri 10 mg (Terapia, România)
Nifedipin, caps. 10 mg (Europharm, România)
Nifedipin 10 mg, drajeuri 10 mg (Promedic, România)
Nifedipin 10 mg, drajeuri 10 mg (Laropharm, România)
Nifedipin Retard, compr. film. 20 mg (Terapia, România)
Sanfidipin, caps. 10 mg (Sanofi Winthrop, Franţa)

Nimodipin
Brainal, compr. film. 30 mg; sol.perf. 0,2 mg/ml – 50 ml (Lab. Andromaca, Spania)
Dilceren, compr. film. 30 mg; sol.perf. 10 mg/ 50 ml (Slovakofarma, Slovacia)
Nemotan, compr. film. 30 mg (Medochemie, Cipru)
Nimodipin, compr. 30 mg (Diomsana, România)
Nimodipin, compr. 30 mg (Nicofarm, România)
Nimotop, compr. film. 30 mg; sol.perf. 0,2 mg/ml – 50 ml (Bayer AG Pharma, Germania)

Nisoldipina
Baymycard, compr. film. 5 mg; compr. film. 10 mg (Bayer AG Pharma, Germania)

Nitrendipina
Lusopress, compr. 20 mg (Luso Farmaco, Italia)
Nitrendipin 10 mg, drajeuri 10 mg (INCDCF, România)
Unipres, compr. 10 mg; compr. 20 mg (KRKA, Slovenia)

SUBSTANŢE CE INTERFERĂ CU SISTEMUL RENINĂ-ANGIOTENSINĂ

Inhibitoare ale enzimei de conversie a angiotensinei

Benazepril
Cibacen, compr. film. 5 mg; compr. film 10 mg (Novartis, Italia)
Cibacen, compr. film 20 mg (Novartis Pharmaceutica, Spania)

Captopril
Capocard, compr. 25 mg; compr. 50 mg (Dar Al Dawa, Iordania)
Captopril, compr. 25 mg; compr. 50 mg (LaborMed Pharma, România)
Captopril, compr. 25 mg; compr. 50 mg (Terapia, România)

Captopril, compr. 25 mg (Magistra C&C, România)
Çaptopril, compr. 12,5 mg; compr. 25 mg; compr. 50 mg; compr. 100 mg (Egis, Ungaria)
Captopril, compr. 25 mg (Laropharm, România)
Captopril, compr. 25 mg; compr. 50 mg (Medopharm, India)
Europril, caps. 25 mg (Europharm, România)
Farcopril, compr. 25 mg; compr. 50 mg (Pharco Pharm, Egipt)
Hypotensor, compr. 25 mg; compr. 50 mg (Faran, Grecia)
Miniten, compr. 25 mg; compr. 50 mg (The United Pharma, Iordania)
Rilcapton, compr. 25 mg (Medochemie, Cipru)

Cilazapril
Inhibace, compr. film. 5 mg (Hoffmann La Roche, Elveţia)

Enalapril
Ednyt, compr. 2,5 mg; compr. 5 mg; compr. 10 mg; compr. 20 mg (Gedeon Richter, Ungaria)
Enalap, compr. 10 mg (E.I.P.I.C.O., Egipt)
Enalapril, compr. 5 mg; compr. 10 mg; compr. 20 mg (LaborMed Pharma, România)
Enalapril, compr. 5 mg; compr. 10 mg; compr. 20 mg (Magistra C&C, România)
Enalapril, compr. 5 mg; compr. 10 mg (Laropharm, România)
Enalapril, compr. 5 mg; compr. 10 mg; compr. 20 mg (Lek, Slovenia)
Enalapril, compr. 5 mg; compr. 10 mg; compr. 20 mg (Ranbaxy, India)
Enalapril Lachema, compr. 20 mg (Lachema, Cehia)
Enap, compr. 2,5 mg; compr. 5 mg; compr. 10 mg; compr. 20 mg; sol. inj. 2,5 mg/ml – 1 ml (KRKA, Slovenia)
Enarenal, compr. 10 mg (Polfa, Polonia)
Ephicord, caps. 10 mg (Europharm, România)
Invoril, compr. 5 mg; compr. 10 mg; compr. 20 mg (Ranbaxy, India)
Megapress, compr. 20 mg (Genepfarm, Grecia)
Olinapril, compr. 5 mg; compr. 10 mg; compr. 20 mg (Lek, Slovenia)
Renitec, compr. 5 mg; compr. 10 mg; compr. 20 mg (Merck Sharp&Dohme, Olanda)

Fosinopril
Monopril, compr. 10 mg; compr 20 mg (Bristol-Myers Squibb, U.K.)

Lisinopril
Dapril, compr. 5 mg; compr.10 mg; compr. 20 mg (Medochemie, Cipru)
Ranolip, compr. 5 mg; compr.10 mg; compr. 20 mg (Ranbaxy, India)
Sinopryl, compr.10 mg (Eczacibasi Ilac, Turcia)
Sinopryl, compr.10 mg (Eczacibasi Ilac&Antibiotice, România)
Tonolysin, compr. 2,5 mg; compr. 5 mg; compr. 10 mg; compr. 20 mg (Gedeon Richter, Ungaria)

Perindopril
Prestarium, compr. 4 mg; compr. 8 mg (Lab. Servier, Franţa)

Quinapril
Accupro, compr. film. 10 mg (Godecke, Germania)

Ramipril
Tritace, compr. 2,5 mg; compr. 5 mg (Avensis Pharma, Germania)
Tritace, compr. 2,5 mg; compr. 5 mg (Pharama Vision Sanayi, Turcia)
Tritace, compr. 10 mg (Hoechst Marion Roussel, Germaia - Turcia)

Trandolapril
Gopten, caps. 0,5 mg; caps. 2 mg (Knoll, Germania)

Zofenopril
Zomen, compr. film. 7,5 mg; compr. film. 30 mg (Berlin Chemie, Germania)

Antagonişti ai receptorilor AT-1 ai angiotensinei II

Candesartan cilexetil
Atacand, compr. 4 mg; compr. 8 mg; compr. 16 mg (AstraZeneca, Suedia)

Eprosartan
Teveten, compr. film. 200 mg; compr. film. 300 mg; compr. film. 400 mg; compr. film 600 mg (Solvay Pharmaceuticals, Germania)

Irbesartan
Aprovel, compr. 75 mg; compr. 150 mg; compr. 300 mg (Sanofi Winthrop, Franţa)

Losartan
Cozaar, compr. film. 12,5 mg; compr. film. 50 mg (Merck Sharp&Dohme, Olanda)

Telmisartan
Micardis, compr. 20 mg; compr. 40 mg; compr. 80 mg (Boehringer Ingelheim, Germania)
Pritor, compr. 20 mg; compr. 40 mg; compr. 80 mg (Glaxo Wellcome, U.K.)

Valsartan
Diovan, caps 80 mg; compr. film. 80 mg; compr. film. 160 mg (Novartis, Elveţia)

VASODILATATOARE ANTIISCHEMICE

Alcaloizi din ergot

Dihidroergotoxina (codergocrin)
Co-dergocrin, sol. int. 0,1% (Pharmaplant Biogalenica, România)
Ergoceps, sol. int. 1 mg/ml (Antibiotice, România)
Hydergin, compr. 1,5 mg; sol. inj. 0,3 mg/1 ml; sol. int. 1 mg/ml (Novartis, Elveţia)
Redergin, sol. inj. 0,3 mg/1 ml; sol. int. 1 mg/ml (Lek, Slovenia)
Santamin, compr. 1,5 mg; sol. int. 1 mg/ml (Santa, Grecia)
Secatoxin, sol. int. 1 mg/ml (Ivax, Cehia)

Nicergolina
Nicerium, drajeuri 10 mg; caps. elib. modif. 15 mg; caps. elib. modif. 30 mg (Hexal, Germania)
Nilogrin, compr. film. 10 mg; compr. film. 30 mg (Pabianickie Zaklady, Polonia)
Sermion, drajeuri 10 mg; drajeuri 30 mg; liof. pt. sol. inj. 4 mg (Pharmacia&Upjohn, Italia)
Sinergolin, drajeuri 10 mg (Sintofarm, România)

Acid nicotinic şi derivaţi

Acid nicotinic
Acid nicotinic, compr. 100 mg (Sicomed, România)

Derivaţi purinici

Pentoxifilin
Agapurin, compr. ret. 400 mg; compr. ret. 600 mg (Slovakofarma, Slovacia)
Angiopent, compr. film. 200 mg; compr. film. elib. prel. 400 mg; compr. film. elib. prel. 600 mg (AC Helcor, România)
Dartelin, compr. 400 mg (Lek, Slovenia)
Pentoxi retard, compr. film. elib. prel. 400 mg (Terapia, România)
Pentoxifilin, drajeuri 200 mg; conc. pt. sol. perf. 100 mg/ 5 ml (Terapia, România)

Trental, drajeuri 400 mg; conc. pt. sol. perf. 100 mg/ 5 ml (Avensis Pharma, Germania)
Vasonit, compr. ret. 600 mg (Terapia-Lannacher, România-Germania)

Xantinol nicotinat
Sadamin, compr. 150 mg; sol. inj. 300 mg/2 ml (Pliva, Polonia)
Xantinol nicotinat, compr. 150 mg; sol. inj. 300 mg/2 ml (Terapia, România)

Derivaţi de imidazolină

Tolazolina
Tolazolina, compr. 25 mg; sol. inj. 10 mg/ml – 1 ml (Terapia, România)

Alte vasodilatatoare antiischemice

Buflomedil
Vardolin, compr. film. 150 mg (Help, Grecia)

Benciclan
Halidor, sol. inj. 25 mg/ml – 2 ml (Egis, Ungaria)

Cinarizina
Cerebral, compr. 25 mg (Alexandria, Egipt)
Cinarizin, compr. 25 mg (Laropharm, România)
Cinarizina, caps. 25 mg (Arena Group, România)
Cinarizina, compr. 25 mg (Promedic, România)
Cinedil, compr. 25 mg (Alkaloid, Macedonia)
Cinnarizin, compr. 25 mg (Balkan Pharma, Bulgaria)
Stugeron, compr. 25 mg (Janssen, Belgia)
Stugeron 25 mg, compr. 25 mg (Terapia, România)
Stugeron forte, caps. 75 mg (Janssen, Belgia)
Stugeron forte 75 mg, caps. 75 mg (Terapia, România)

Naftidrofuril
Enelbin, compr. elib. prel. 100 mg (Leciva, Cehia)
Naftilong, caps. ret. 200 mg (Hexal, Germania)

Vincamina
Oxybral, caps. ret. 300 mg (Glaxo Wellcome, Egipt)
Vincamina, drajeuri 10 mg (Biofarm, România)

VASOCONSTRICTOARE

Vasoconstictoare generale

Adrenalina
Adrenalina, sol. inj. 1‰ – 1 ml (Terapia, România)

Pseudoefedrina
Sudafed, compr. film. 60 mg (Glaxo Wellcome, U.K.)

Vasoconstrictoare locale

Simpatomimetice

Nafazolina
Nafa-gal, sol. oft. 0,03% (Pharmaplant Biogalenica, România)
Naphcon, sol. oft. 0,012%; sol. oft. 0,1% (Alcon, Belgia)

Proculin, sol. oft. 0,03% (Ankerpharm, Germania)
Rinofug, sol. nazală 0,1% (Meduman, România)
Rinogut, sol. nazală 0,1% (Pharmaplant Biogalenica, România)

Oximetazolina
Afrin, aerosol 0,05% (Schering Plough, Elveţia)
Nasivin, sol. nazală 0,01%; sol. nazală 0,025%; aerosol nazal 0,05% (Merck, Germania)
Nafazin, sol. nazală 0,025%; sol. nazală 0,05% (Julphar, Emiratele Arabe)
Rinoxin, sol. nazală 0,025%; sol. nazală 0,05% (Tis, România)
Wick Sinex, aerosol nazal 0,05% (Procter&Gamble, U.K.)

Tetrizolina
Demetil, sol. oft. 0,1% (Farmila, Italia)
Tyzine, sol. nazală 0,05%; sol. nazală 0,1% (Pfizer, Belgia)
Visine, sol. oft. 0,05% (Pfizer, Canada)

Tramazolin
Muconasal plus, sol. nazală 1,18 mg/ml (Boehringer Ingelheim, Germania)

Xilometazolina
Olynth, aerosol nazal 0,05%; aerosol nazal 0,1 % (Pfizer, S.U.A.)
Rhinxyl, sol. ext. 0,05%; sol. ext 0,1% (Pharmaplant Biogalenica, România)
Xylo AL, sol. nazală 0,05%; sol. nazală 0,1% (Aliud, Germania)

Musculotrope

Terlipresina
Remestyp, sol. inj. 0,1,mg/ml – 2 ml; sol. inj. 0,1,mg/ml – 5 ml; sol. inj. 0,1,mg/ml – 10 ml (Fering Leciva, Cehia)

VENOPROTECTOARE

Antocianozide
Difabiol, compr. 100 mg extract de Vaccinuim myrtillus (Fabiol, România)
Difrarel, compr. 100 mg extract de Vaccinuim myrtillus (Lab. Leurquin Mediolanum, Franţa)

Dobesilat de calciu
Doxilek, caps. 500 mg (Lek, Slovenia)
Doxium, compr. 250 mg; caps. 500 mg (Om Pharma, Elveţia)

Oligomeri proantocianidolici
Endotelon, compr. film. gastrorez. 50 mg; compr. film. gastrorez. 100 mg (Sanofi-Synthelabo, Franţa)

Troxerutin
Troxevasin, caps. 300 mg; gel 2% (Balkan Pharma, Bulgaria)
Veinamitol, pulb. pt. susp. orală 3,5 g/plic (Lab. Negma, Franţa)
Venoruton, caps. 300 mg; gel 2% (Novartis, Elveţia)
Venoton, gel 2 % (Europharm, România)

VI. APARATUL RENAL

DIURETICE

Diuretice de ansă terminală

Tiazide

Hidroclorotiazida

Nefrix, compr. 25 mg; compr. 50 mg (Sicomed, România)

Sulfonamide heterociclice

Indapamid

Impamid, compr. 2,5 mg (Armedica, România)
Indapamid, compr. film. 2,5 mg; compr. elib. prel. 1,5 mg (LaborMed Pharma, România)
Indapamide, compr. film. elib. prel. 1,5 mg; compr. film. elib. prel. 2,5 mg (Anpharm, Polonia)
Tertensif, compr. film. 2,5 mg; compr. film. elib. prel. 1,5 mg (Lab. Servier, Franţa)

Diuretice de ansă

Furosemid

Furix Retard, caps. ret. 30 mg; caps. ret. 60 mg (Nycomed, Danemarca)
Furorese, sol. inj. 10 mg/ml – 2 ml; sol. inj. 10 mg/ml – 4 ml; sol. inj. 10 mg/ml – 25 ml (Hexal AG, Germania)
Furosemid, compr. 40 mg (Magistra C&C, România)
Furosemid, compr. 40 mg (Sicomed, România)
Furosemid, compr. 40 mg (LaborMed Pharma, România)
Furosemid, compr. 40 mg (Balkan Pharma, Bulgaria)
Furosemida 40 mg, compr. 40 mg (Laropharm, România)
Fusid, compr. 40 mg (Teva, Israel)
Lasix, compr. 40 mg (Hoechst Marion Roussel, Germania)
Lasix, sol. inj. 10 mg/ml – 2 ml (Avensis Pharma, Germania)

Inhibitori ai anhidrazei carbonice

Acetazolamida

Diamox, pulb. pt. sol. inj. 500 mg (Wyeth Lederle Pharma, S.U.A.)
Diamox SR, caps. ret. 250 mg (Wyeth Lederle Pharma, U.K.)
Ederen, compr. 250 mg (Terapia, România)

Antialdosteronice

Spironolactona

Aldactone, caps. 100 mg; drajeuri 50 mg; sol. inj. 20 mg/ml – 10 ml (Roche Diagnostics, Germania)
Spironolactona, compr. film. 25 mg (Terapia, România)
Verospiron, caps. 50 mg; caps. 100 mg (Richter Gedeon, Ungaria)

ANTIDIURETICE

Analogi ai vasopresinei

Desmopresina

Adiuretin(R), sol. nazală 0,1mg/ml; sol. inj. 4 mcg/ml – 1 ml (Fering-Leciva, Cehia)

VII. APARATUL DIGESTIV

SUBSTITUENŢI AI SECREŢIEI PANCREATICE

Enzime pancreatice

Festal, drajeuri gastrorez. cu lipază pancreatică 6000 u., amilază pancreatică 4500 u., proteaze pancreatice 300 u., hemicelulază 192 mg, bilă de bou uscată, purificată 25 mg (Avensis, Turcia)
Kreon, caps. cu 150 mg pancreatină (Solvay, Germania)
Mezym Forte, compr. film. cu pancreatină (Berlin Chemie, Germania)
Neo-Panpur, compr. film. cu 125 mg pancreatină (Egis, Ungaria)
Panzcebil, drajeuri cu enzime pancreatice 0,20 g, bilă de bou uscată 0,025 g, hemicelulază 0,005 g (Biofarm, România)
Panzytrat 10000, 20000, 25000, capsule cu lipază 10000/20000/25000 u., amilază 9000/18000/22500 u., proteaze 500/1000/1250 u. (Nordmark, Germania)
Triferment, drajeuri cu pancreatină (Biofarm, România)
Zymogen, compr. cu pepsină 50 mg; lipază 360 u., amilază 2250 u., protează 2250 u., acid dehidrocolic 50 mg, hemicelulază 50 mg (Nile, Egipt)
Zymogen Forte, compr. cu pepsină 100 mg; lipază 800 u., amilază 5000 u., protează 5000 u., hemicelulază 50 mg, extract bilă bovină 20 mg, dimeticon 20 mg, vit. B1 25 mg (Nile, Egipt)

COLERETICE ŞI COLECISTOCHINETICE

Acizi şi săruri biliare

Acid ursodeoxicolic
Ursofalk, caps. 250 mg (Dr. Falk, Germania)
Ursosan, caps. 250 mg (Pro Med, Cehia)
Acid ursodeoxicolic şi acid chenodezoxicolic
Lithofalk, compr. film. cu 250 mg acid usrodeoxicolic şi 250 mg acid chenodezoxicolic (Dr. Falk, Germania)
Acid dehidrocolic
Fiobilin, compr. 0,25 g (Terapia, România)
Săruri biliare
Colebil, drajeuri cu bilă bovină uscată 0,10 g, salicilat de sodiu 0,09 g, metenamină 0,05 g, ulei mentă 0,005 g (Biofarm, România)

ANTIULCEROASE

ANTIACIDE

Combinaţii cu alginat de sodiu
Nicolen, granule (Sicomed, România)
Combinaţii cu bicarbonat de sodiu
Ulcerotrat, compr. (Sicomed, România)
Combinaţii cu compuşi de aluminiu, calciu şi magneziu
Almagel, susp.orală (Balkan Pharma, Bulgaria)
Almagel-A, susp.orală cu anestezină (Balkan Pharma, Bulgaria)

Dicarbocalm, compr. (Sicomed, România)
Maalox, susp. orală; compr. mast. (Rhone Poulenc Rorer, Franţa)
Malucol, compr. mast. (LaborMed Pharma, România)
Malugel, susp. orală (Pharmasol, Ungaria)
Novalox, susp. orală; compr. mast. (Santa N Balanos, Grecia)
Rennie, compr. mast. (Hoffmann La Roche, Germania)
Trisilicalm, compr. (Sicomed, România)
Hidrotalcit
Rutacid, compr. mast. 500 mg (KRKA, Slovenia)
Talcid, susp. orală 1 g/10 ml (Bayer, Germania)
Antiacide cu antiflatulente
Epicogel, susp. orală (E.I.P.C.O., Egipt)
Di-gel, compr. mast. (Schering Plough, Spania)
Gastralgine, compr. mast. (UPSA, Franţa)
Antiacide cu antispastice
Calmogastrin, compr. mast. (Sicomed, România)

INHIBITOARE ALE SECREŢIEI GASTRICE

Analogi ai prostaglandinelor

Misoprostol
Cytotec, compr. 200 mcg (Searle, U.K.)

Analogi ai somatostatinei

Octreotid
Somatostatin, sol. inj. 0,1 mg/ml – 1 ml (Novartis, Elveţia)

Antagonişti ai receptorilor H_2

Cimetidina
Altramet, compr. film. 200 mg (Lek, Slovenia)
Altramet 300, compr. film. 300 mg (Lek, Slovenia)
Cimetidine 200, compr. film. 200 mg (Dar Al Dawa, Iordania)
Cimetidina, caps.200 mg (Arena Group, România)
Histodil, compr. 200 mg (Richter Gedeon, Germania)
Famotidina
Famodar ABR, compr. film. 10 mg (Dar Al Dawa, Iordania)
Famodar , compr. film. 20 mg; compr. film. 40 mg (Dar Al Dawa, Iordania)
Famodin, compr. film. 20 mg; compr. film. 40 mg (AC Helcor, România)
Famosan, compr. film. 20 mg; compr. film. 40 mg (Alkaloid, Macedonia)
Famotak, compr. film. 20 mg; compr. film. 40 mg (Sedico, Egipt)
Famotidina, compr. film. 20 mg; compr. film. 40 mg (Sicomed, România)
Famotidina, drejeuri 20 mg (Promedic, România)
Gastrosidin, compr. film. 40 mg (Eczacibasi,Turcia)
Novo-Famotidine, compr. film. 20 mg; compr. film. 40 mg (Novopharm , Canada)
Panalba, compr. film. 40 mg (Help, Grecia)
Quamatel, compr. film. 20 mg; compr. film. 40 mg; pulb. pt. sol. inj. 20 mg (Richter Gedeon, Ungaria)

Ulceran, compr. film. 40 mg (Medochemie, Cipru)
Ulfamid, compr. film. 20 mg; compr. film. 40 mg (KRKA, Slovenia)

Nizatidina
Axid, caps. 150 mg; caps. 300 mg (Eli Lilly, Spania)
Axid, sol. inj. 25 mg/ml – 4 ml (Eli Lilly, Italia)
Nizotin, caps. 150 mg; caps. 300 mg (Sicomed, România)

Ranitidina
Arnetin, sol. inj. 25 mg/ml – 2 ml (Medochemie, Cipru)
Gertocalm, compr. film. 150 mg; compr. film. 300 mg (Faran, Grecia)
Histac 75, compr. film. 75 mg (Ranbaxy, India)
Histac Evt, compr. eff. 150 mg (Ranbaxy, India)
Novo-Ranitidine, compr. film. 150 mg; compr. film. 300 mg (Novopharm, Canada)
Pylorid, **ranitidina + subcitrat de bismut,** compr. 400 mg (Glaxo Wellcome, U.K.)
Raniberl, compr. film. 150 mg (Berlin Chemie AG Menarini Group, Germania)
Ranital, compr. film. 150 mg (Lek, Slovenia)
Ranitidin, compr. film. 150 mg; compr. film. 300 mg (AC Helcor, România)
Ranitidin, compr. 150 mg (Ozone, U.K.)
Ranitidina, compr. film. 150 mg (Antibiotice, România)
Ranitidina, compr. 150 mg (Magistra C&C, România)
Ranitin, compr. film. 150 mg; compr. film. 300 mg (Torrent, India)
Ulcoran, caps. 150 mg (Europharm, România)
Ulcoran forte, caps. 300 mg (Europharm, România)
Zantac, compr.eff. 150 mg; compr. film. 75 mg; compr. film. 300 mg; sol. inj. 25 mg/ml – 2 ml (Glaxo Wellcome, U.K.)

Inhibitoare ale anhidrazei carbonice

Acetazolamida
Diamox, caps. ret. 250 mg; pulb. pt. sol. inj. 500 mg (Wyeth Lederle, S.U.A.)
Ederen, compr. 250 mg (Terapia, România)

Inhibitori ai pompei de protoni

Esomeprazol
Nexium, compr. film. 20 mg; compr. film. 40 mg (AstraZeneca, Suedia)

Lansoprazol
Lanzap, caps. gastrorez. 30 mg (Dr. Reddy's Lab., India)
Lanzul, caps. gastrorez. 30 mg (KRKA, Slovenia)
Lasoprol, caps. gastrorez. 30 mg (Aegis, Cipru)

Omeprazol
Belmazol, caps. enter. 20 mg (Lab. Belmac, Spania)
Epiprazol, caps. enter. 20 mg (E.I.P.I.C.O., Egipt)
Glaveral, caps. enter. 20 mg (Help, Grecia)
Losec, caps. enter. 10 mg; caps. enter. 20 mg; pulb. liof. 40 mg (AstraZeneca, Suedia)
Losec Mups, compr. film. gastrorez. 10 mg; compr. film. gastrorez.20 mg; compr. film. gastrorez. 40 mg (AstraZeneca, Suedia)
Odasol, caps. enter. 20 mg (Genepharm, Grecia)
Omeprazol, caps. enter. 20 mg (Antibiotice – Lab. Belmac, România)
Omeprazol, caps. gastrorez. 20 mg (M/S Lyca , India)
Omeran, caps. enter. 20 mg (Europharm, România)

Omez, caps. enter. 20 mg (Dr. Reddy's, India)
Ortanol, caps. gastrorez. 20 mg (Lek, Slovenia)
Risek, caps. enter. 20 mg (Gulf, Emiratele Arabe)
Ultop, caps. enter. 20 mg (KRKA, Slovenia)

Pantoprazol
Controloc, compr. gastrorez. 40 mg; compr. film. gastrorez. 20 mg; liof. pt. sol. inj. 40 mg (BYC Gulden, Germania)

Rabeprazol
Pariet, compr. film. gastrorez. 20 mg (Janssen, Belgia)

Parasimpatolitice

Propantelina
Propantelin, drajeuri 15 mg (Terapia, România)

Pirenzepin
Gastrizin, compr. 25 mg (The United Pharma, Iordania)
Pirehexal, compr. 25 mg; compr. 50 mg (Hexal, Germania)

PROTECTOARE ŞI REGENERATOARE ALE MUCOASEI

Subcitrat de bismut coloidal
De-Nol, compr. 120 mg (YamanuchiEurope, Olanda)

Sucralfat
Gastrofait, compr. 1 g (E.I.P.I.C.O., Egipt)
Sucralan, compr. 1 g (Lannacher, Austria)
Sucraphil-1000, compr. 1 g (Philopharm, Germania)
Venter, compr. 1 g (KRKA, Slovenia)

ANTIVOMITIVE ŞI PROPULSIVE GASTROINTESTINALE

Antagonişti dopaminergici D2

Benzamide

Domperidon
Motilium, compr. film. 10 mg (Janssen, Belgia)
Motilium 10 mg, compr. film. 10 mg (Terapia - Janssen, România - Belgia)
Motilium Lingual, liof. oral 10 mg (Janssen, Belgia)

Levosulpirid
Levopraid, compr. 25 mg (Knoll, Italia)

Metoclopramid
Cerucal, compr. 10 mg; sol. inj. 5 mg/ml – 2 ml (AWD, Germania)
Domstal, compr. film. 10 mg (Torrent, India)
Metoclopramid, sol. orală 0,665% (Biofarm, România)
Metoclopramid, compr. 10 mg; sol. inj. 5 mg/ml – 2 ml (Terapia, România)
Metoclopramid, compr. 10 mg (Laropharm, România)
Metoclopramid, compr. 10 mg (Promedic, România)
Metoclopramid, sol. orală 0,7% (Pharmaplant Biogalenica, România)
Pramidin 10, aerosol nazal 10 mg/doză; aerosol nazal 20 mg/doză (Crinos, Italia)

Fenotiazine

Proclorperazina

Emetiral, drajeuri 5 mg (Sicomed, România)

Tietilperazina

Torecan, drajeuri 6,5 mg (Novartis, India)

Antagonişti serotoninergici 5-HT3

Granisetron

Kytril, compr. film. 2 mg; sol. inj. 1 mg/ml – 3 ml (SmithKline Beecham, U.K.)
Kytril, compr. film. 1 mg; sol. orală 20 mcg/ml (F. Hoffmann La Roche, Elveţia)

Ondansetron

Danofran, sol. inj. 2 mg/ml – 2 ml; sol. inj. 2 mg/ml – 4 ml (T3A Pharma Group, Egipt)
Emeset, sol. inj. 2 mg/ml – 2 ml; sol. inj. 2 mg/ml – 4 ml (Cipla, India)
Osetron, compr. film. 4 mg; compr. film. 8 mg; sol. inj. 2 mg/ml – 2 ml; sol. inj. 2 mg/ml – 4 ml (Dr. Reddy's Lab., India)
Zofran, compr. film. 4 mg; compr. film. 8 mg (Glaxo Wellcome, U.K.)
Zofran, sol. parent. 2 mg/ml – 2 ml; sol. parent. 2 mg/ml – 4 ml (Glaxo Wellcome, Italia)

Antihistaminice H1

Prometazina

Romergan, compr. film. 30 mg (Terapia, România)
Romergam, sirop 0,124% (Biofarm, România)

Parasimpatomimetice

A se vedea şi la secţiunea:

- **III (parasimpatomimetice)**

REGLATOARE ALE MOTILITĂŢII INTESTINALE

Trimebutina

Colobutine, compr. 100 mg (Lab. Fournier, Franţa)
Debridat, compr. film. 100 mg; gran. pt. susp. orală 24 mg/5 ml (Parke-Davis, Franţa)

ANTIDIAREICE ŞI ANTIINFLAMATOARE INTESTINALE

Antipropulsive opioidergice

Loperamid

Dissenten, compr. 2 mg (S.P.A., Italia)
Imodium, caps. 2 mg (Janssen, Belgia)
Imodium 2 mg, caps. 2 mg (Terapia - Janssen, România - Belgia)
Loperamid, sol. orală 0,02% (Pharmaplant Biogalenica, România)
Loperamid 2 mg, caps. 2 mg (LaborMed Pharma, România)
Neo-enteroseptol, caps 2 mg. (Specifar, Grecia)

Adsorbante şi protectoare

Carbo medecinalis

Norit, caps. 200 mg; gran. susp. 50 g/flac. (Norit, Olanda)

Bismut subsalicilat

Pink Bismuth Stres Liquid, susp. orală 262 mg/15 ml (Perrigo, S.U.A.)
Pink Bismuth Tabletes, compr. mast. 262 mg (Perrigo, S.U.A.)

Diosmectita

Smecta, pulb. susp. 3 g/plic (Beaufour Ipsen, Franţa)

Dimeticon

Ceolat, compr. mast. 80 mg (Egis, Ungaria)

Antidiareice de substituţie

Microorganisme antidiareice

Flonivin BS, caps. (Galenica, Yugoslavia)

Săruri pentru rehidratare orală

Săruri pentru rehidratare orală, plic 7,5 g; plic 15 g (Antibiotice, România)

Antiinflamatoare intestinale

Acid aminosalicilic şi similare

Mesalazina

Pentasa, compr. rectale 500 mg; supoz. 1 g (Fering, Danemarca)
Salofalk, drajeuri ent. 250 mg; drajeuri ent. 500 mg; supoz. 250 mg; supoz. 500 mg; susp. rect. 6,6% (Dr. Falk, Germania)
Salozinal, drajeuri 250 mg (Pro. Med. CS Praha, Cehia)

Sulfasalazina

Salazidin, compr. film. 500 mg (AC Helcor, România)
Salazopyrin, compr. 500 mg (Pharmacia , Suedia)
Salazopyrin-EN, compr. ent. 500 mg (Pharmacia&Upjohn, Suedia)
Sulfasalazin-EN, compr. ent. 500 mg (KRKA, Slovenia)

Corticosteroizi pentru acţiune locală

Budesonid

Budenofalk, caps. gastrorez. 3 mg (Dr. Falk, Germania)
Entocort, caps. 3 mg (AstraZeneca, Suedia)
Entocort 2 mg Clisma, compr.+ sol., (AstraZeneca, Suedia)

Antiinfecţioase intestinale

Antibiotice

Colistin

Colistin, compr. 250.000 U.I. (Sicomed, România)

Natamicina

Pimafucin, drajeuri 100 mg; susp. orală 2,5% (YamanouchiEurope, Olanda)

Nistatin
Nistatina, compr. film. 500.000 U.I. (Antibiotice, România)
Nistatina 500.000 U.I. (Stamicin, compr. film. 500.000 U.I. (Sicomed, România)
Nystatin, susp. orală 100.000 U.I./ml (Rosemont Pharmaceuticals, U.K.)
Rifaximin
Normix, compr. film. 200 mg; pulb. susp. 2% (Alfa Wassermann, Italia)

Chimioterapice

Clorchinaldol
Clorchinaldol, compr. film. 100 mg (Sicomed, România)
Saprosan 100 mg, drajeuri 100 mg (Sintofarm, România)
Furazolidon
Furazolidon, compr. 100 mg (Terapia, România)
Nifuroxazid
Ercefuryl, caps. 200 mg; susp. orală 4% (Lab. Synthelabo, Franţa)

LAXATIVE ŞI PURGATIVE

Purgative de contact

Bisacodil
Bicolax, supoz. 10 mg (Europharm, România)
Bisacodil, draj. gastrorez. 5 mg (Promedic, România)
Dulcolax, draj. gastrorez. 5 mg (Boehringer Ingelheim, Franţa)
Laxamag, supoz. 10 mg (Magistra C&C, România)
Laxatol, compr. film. gastrorez. 5 mg (Sicomed, România)
Stadalax, draj. gastrorez. 5 mg (Stada Arzneimittel AG, Germania)
Plante cu antracenozide
Midro Tea, pulbere (Midro Vertrieb, Elveţia)
Rixative, pastă (Santa N Balanos, Grecia)
Regulax, cuburi mast. (Krewel Meuselbach, Germania)
Tisasen, draj. (ICN Hungary, Ungaria)

Laxative lubrefiante şi emoliente

Ulei de parafina
Paragel, gel 809 mg% (Santa, Grecia)

Laxative osmotice

Lactuloză
Duphalac Dry, pulbere 10 g/plic (Solvay, Olanda)
Duphalac, sirop 67% (Solvay, Olanda)
Lactulosum Sirop, sirop 65% (E.I.P.I.C.O., Egipt)
Lactulose AL Sirop, sirop 66,7% (Aliud Pharma, Germania)
Laevolac, sol. orală 67% (Fresenius Kabi, Austria)
Macrogoli
Forlax, pulb. susp. (Beaufour Ibsen, Franţa)
Fortrans, pulb. pt. susp. orală (Beaufour Ibsen, Franţa)
Sicolax, gran. pt. susp. orală 60 g (Sicomed, România)

Laxative de uz rectal

Glicerină
Glicerină, supoz. 1,39 g; supoz. 2,13 g (Antibiotice, România)

Laxative de volum

Plante
Mucofalk-Apple, gran. susp. 3,25 g/5 g (Dr. Falk, Germania)
Mucofalk-Orange, gran. pt. susp. orală 3,25 g/5 g (Dr. Falk, Germania)

ANTIFLATULENTE

Dimeticon (Simeticon)
Espumistan, caps. 40 mg; emulsie orală 40 mg/ml (Berlin Chemie Menarini Group)
Sab-Simplex, compr. mast. 80 mg; susp. orală 69,19mg/ml (Pfizer, S.U.A.)

ANTISPASTICE

Antispastice parasimpatolitice

Atropina
Sulfat de atropină, sol. inj. 1 mg/ml – 1 ml (Biofarm, România)
Butilscopolamina
Buscopan, drajeuri 10 mg; sol. inj. 20 mg/ml – 1 ml (Boehringer Ingelheim, Germania)
Farcorelaxin, sol. inj. 20 mg/ml – 1 ml (Pharco, Egipt)
Scobutil, compr. 10 mg; sol. inj. 10 mg/ml (Sicomed, România)
Scopantil, compr. 10 mg (Antibiotice, România)
Uscosin, compr. 10 mg (Sintofarm, România)
Otiloniu
Spasmomen, compr. film. 40 mg (Berlin Chemie Menarini Group, Germania)

Antispastice musculotrope

Drotaverina
No-Spa, compr. 40 mg; compr. 80 mg, sol. inj. 40 mg/2 ml (Chinoin, Ungaria)
Mebeverina
Colospasmin, compr. 100 mg (E.I.P.I.C.O., Egipt)
Dustapalin, caps. elib. prel. 200 mg (Solvay, Olanda)
Spasmocalm, compr. 40 mg (Magistra C&C, România)
Papaverina
Papaverina, compr. 100 mg; sol. inj. 40 mg/ml – 1 ml (Sicomed, România)
Papaverina, compr. 100 mg (Laropharm, România)
Papaverina, compr. 100 mg (LaborMed Pharma, România)
Papaverina clorhidrat, compr. 100 mg (Sintofarm, România)

VIII. SÂNGELE ŞI SISTEMUL HEMATOPOETIC

ANTIANEMICE

Preparate cu fier

Fier bivalent-preparate orale

Fumarat feros

Ferronat, susp.orală 3% (Ivax, Cehia)

Gluconat feros

Gluconat feros, compr. 35mg Fe (Pharmex Rom Ind, România)

Glutamat feros

Glubifer, compr. film. 100 mg (Terapia S.A, România)

Sulfat feros

Ferro-Gradumet, compr.ret 325 mg (105mg Fe) (Abbot, U.K.)
Ferro-Gradumet, compr.ret 325 mg (105mg Fe) (Galenika, Yugoslavia)

Fier trivalent-preparate orale

Complex de hidroxid de Fer (III) polimaltozat

Ferrum Hausmann, sirop 1%; sol.orală 5%, (Lab. Hausmann, Elveţia)

Fericolinat

Fer-sol, sol.orală 24mg Fe/ml (E.I.P.I.C.O., Egipt)

Protein succinilat de fer

Ferplex, sol.orală 800mg/15ml (Italfarmaco, Italia)

Fier-trivalent –preparate parenterale

Complex de hidroxid de Fer (III) sucroză

Venofer, sol. inj. i.v. 20mg/ml-5ml (Vifor, Elveţia)

Fer polimaltozat

Ferrum Hausmann sol. inj. i.m. 50mg/ml-2ml (Lab. Hausmann, Elveţia)
Fier polimaltozat sol. inj. 50mg/ml - 2ml (Sicomed , România)

Fier în combinaţii cu acid folic

Ferretab caps. (Lannecher, Austria)
Ferrograd Folic, compr. film. ret. (Abbott, U.K.)
Lexpec sol.orală (Rosemont Pharmaceuticals, U.K.)
Tardyferon Fol draj.ret. (Robafarm, Germania)

Fier în alte combinaţii

Multivitamine plus fier, compr.mast. (Pharmex Rom Ind, România)
Optical Compound, compr.eff. (E.I.P.I.C.O., Egipt)
Multibionta Junior, compr.eff. (Merck, Germania)
Ferrograd-C, compr. film. (Abbott, U.K.)
Sirofer, sirop, (Armedica, România)
Tot'hema, sol.orală (Lab.Innothera, Franţa)

Vitamina B12 şi acid folic

Vitamina B12 (cianocobalamina) şi derivaţi

Cianocobalamina

Vitamina B12 (SicovitB12), sol.inj. 50ug/ml-1ml; 1000ug/ml-1ml (Sicomed, România)
Combinaţii: *Milgamma* draj. (Worwag Pharma, Germania)

Acid folic şi derivaţi

Acid folic

Acid folic, draj. 5 mg,(Sicomed, România)

Alte preparate antianemice

Epoetina

Epomax 2 sol.inj. 2000UI/ml-1ml (Fumedica Biotec, Elveţia)
Epomax 4 sol.inj. 4000UI/ml-1ml (Fumedica Biotec, Elveţia)
Eprex 1000 sol.inj. 1000UI/ml-0,5ml (Cilag, Elveţia)
Eprex 10000 sol.inj. 10000UI/ml-1ml (Cilag, Elveţia)
Eprex 2000 sol.inj. 2000UI/ml-0,5ml (Cilag, Elveţia)
Eprex 3000 sol.inj. 3000UI/ml-0,3ml (Cilag, Elveţia)
Eprex 4000 sol.inj. 4000UI/ml-0,4ml (Cilag, Elveţia)
NeoRecormon 1000, sol.inj. 1000UI/0,3ml (Roche Registration, U.K.)
NeoRecormon 10000, sol.inj. 10000UI/0,6ml (Roche Registration, U.K.)
NeoRecormon 2000, sol.inj. 2000UI/0,3ml (Roche Registration, U.K.)
NeoRecormon 4000, sol.inj. 4000UI/0,3ml (Roche Registration, U.K.)
NeoRecormon 500, sol.inj. 500UI/0,3ml (Roche Registration, U.K.)
NeoRecormon 5000, sol.inj. 5000UI/0,3ml (Roche Registration, U.K.)
Recormon Neu 1000, pulb.liof.pt.sol.inj 1000ie (Roche Diagnostics, Germania)
Recormon Neu 10000, pulb.liof.pt.sol.inj 10000 ie (Roche Diagnostics, Germania)
Recormon Neu 2000, pulb.liof.pt.sol.inj 2000 ie (Roche Diagnostics, Germania)
Recormon Neu 5000, pulb.liof.pt.sol.inj 5000ie (Roche Diagnostics, Germania)

HEMOSTATICE

Hemostatice sistemice

Fitomenadiona (vitamina K)

Fitomenadiona, sol.inj. 10mg/ml-1ml (Terapia SA, România)

Protamina

Protamin sulfat, sol.inj. 10mg/m-5ml (Galenika a.d, Iugoslavia; Kamada LTD, Israel)

Carbazocrom

Adrenostazin, sol.inj. 0,3mg/ml-5ml (Terapia SA, România)

Etamsilat

Diycnone, compr. 250mg, sol.inj.125mg/ml-2ml (OM Pharma, Elveţia)
Etamsilat, sol.inj.125mg/ml-2ml (Sicomed SA, România).

Hemostatice locale

Combinaţii

Tachocomb, burete (Nycomed, Austria)

Diverse

Gelaspon, burete (Ankerpharm Group Chauvin, Germania)

Antifibrinolitice

Acid aminometilbenzoic

Gumbix, sol.inj. 10mg/ml-5ml; compr. 100mg (Solvay, Germania)

Aprotinina

Gordox, sol.inj 10000UIK/ml-10ml; sol.perf. 500000UI UIK-50ml (Gedeon Richter, Ungaria)

Trasylol, sol.perf. 1000UIK/ml-50 ml (Bayer, Germania).

ANTITROMBOTICE

ANTICOAGULANTE

Anticoagulante parenterale

Anticoagulante naturale

Heparina

Heparin, sol. inj. 5000UI/ml - 1ml; sol. inj. 5000UI/ml - 5ml (Galenika, Iugoslavia)
Heparin „Biochemie", sol. inj. 5000UI/ml - 5ml (Biochemie, Austria)
Heparina, sol.inj. 5000UI/ml - 1ml (Biofarm , România)
Heparine Sodique Panfarma, sol. inj 5000UI/ml - 5ml (Panpharma, Franţa)
Calciparine, sol. inj. 25000UI/1ml; sol. inj. 5000 UI/0,2ml; sol. inj. 12500UI/0,5ml; sol. inj. 25000UI/1ml (Sanofi Winthrop, Franţa)

Heparine fracţionate (cu masă moleculară mică)

Certoparina

Troparin, sol. inj. 64mg/ml-0,5ml; sol. inj. 3000UI AXa/0,3ml (Biochemie, Austria)

Dalteparina

Fragmin, sol. inj. 2500 UI/0,2ml; sol. inj. 5000UI/0,2 ml; sol. inj. 2500UI/ml-4ml; sol. inj. 10000UI/ml-1ml; sol. inj. 7500UI/0,3ml; sol. inj. 15000UI/0,6ml (Pharmacia &Upjohn , Suedia)

Enoxaparina (sodica)

Clexane, sol.inj. 20mg/0,2ml; sol. inj. 40mg/0,2ml; sol. inj. 60mg/0,6ml; sol. inj. 80mg/0,8ml; sol. inj. 100mg/1ml; sol. inj. 60mg/0,6 ml (Rhone Poulenc Rorer, Franţa)

Nadroparina

Fraxiparine, sol.inj. 3800UI AXa - 0,4ml; sol. inj. 7600UI AXa - 0,8ml; sol. inj. 5700UI AXa -0,6ml; sol. inj. 9500UI AXa - 1ml; sol. inj. 2850UI AXa - 0,3ml (Sanofi Synthelabo, Franţa)
Fraxiparine Forte, sol.inj. 11400UIAXa/0,6ml; 15200 UIAXa/0,8ml; 19000UIAXa /1ml (Sanofi Synthelabo, Franţa)

Reviparina

Clivarin sol.inj. 1432UI/0,25ml; sol. inj. 3436/0,6ml (Abbott, Germania)

Tinzaparina

Innohep sol.inj. 10000UI antiFXa/ml; sol. inj. 20000 UiantiFXa/ml (Leo Pharmaceutical Products, Danemarca)

Alte anticoagulante

Desirudin

Revas , pulb. pt. sol. inj. 15mg (Aventis Pharma, Franţa)

Anticoagulante orale (antagonişti ai vitaminei K)

Derivaţi de cumarină

Acenocumarol

Sintrom, compr. 4mg (Novartis Pharma Schweiy, Elveţia)
Trombostop, compr. 2mg (Terapia, România)

ANTIAGREGANTE PLACHETARE

Abciximab

Reopro sol. inj. 2mg/ml-5ml (Eli Lilly, S.U.A.)

Acid acetilsalicilic

Acid acetisalicilic, compr. 100 mg (Armedica, România)
Acid acetisalicilic, compr. 100 mg (Sicomed, România)
Asaprin 160, compr. 160mg (AC Helcor, România)
Aspegic 100, pulbere 100mg (Lab. Synthelabo, Franţa)
Aspenter, compr. film. gastrorez.75 mg; compr. film. gastrorez. 325 mg, (Terapia, România)
Aspikam compr.disp. 300mg, (Gama Farm, România)
Aspirin 100mg, compr. 100mg (Bayer, Germania)
Cartia, compr. film. 100mg (SmithKline Beecham, Australia)
Pharmapirin, compr. 80mg (Pharmex Rom. Ind., România)
Pharmapirin T, compr. 325mg (Pharmex Rom. Ind., România)
Thrombo ASS, compr. film. 50mg; compr.film. 100mg, (Lannacher, Austria)

Clopidogrel

Plavix, compr. film. 75mg, (Sanofi Pharma-Bristol MyersSquibb, Franţa)

Dipiridamol

Dipiridamol, compr. film. 25; compr. film. 75mg; draj. 25 mg; sol. inj. 5mg/ml-2ml (Sicomed, România)
Persantin, draj.75mg (Boehringer Ingelheim, Germania)

Eptifibatida

Integrilin , sol. perf. 0,75mg/ml; sol. inj. 2mg/ml - 10ml (Schering Plough, Elveţia)

Iloprost

Ilomedin, conc. pt. sol. perf. 20ug/ml - 1ml; conc. pt. sol. perf. 20ug/ml - 2,5 ml (Schering, Germania)

Ticlopidina

Ipaton, compr. film. 250mg, (Egis, Ungaria)
Ticlid, compr. film. 250mg (Sanofi Winthrop, Franţa)

Ticlodin, compr. film. 250mg, (AC Helcor , România)
Ticlopidine Poli, compr. film. 250mg (Poli Ind. Chimica, Italia)

Tirofiban
Aggrastat, conc. pt. sol. perf. 0,25mg/ml-50ml (Merck Sharp&Dohme, Olanda)

FIBRINOLITICE

Alteplaza
Actilyse, pulb. pt. sol. inj. 50mg (Boehringer Ingelheim, Germania)

Reteplaza
Rapilysin, pulb. pt. sol. inj. 10 U (Roche Diagnostics, Germania)

Tenecteplaza
Metalyse, pulb. + solv. pt. sol. inj. 6000 U.I.; pulb. + solv. pt. sol. inj. 10000 U.I. (Boehringer Ingelheim, Germania)

Streptochinaza
Streptase , liof. pt. sol. perf. 250000; liof. pt. sol. perf. 750000; liof. pt. sol. perf. 1500000, (Behringwerke, Germania)

IX. INFLAMAȚII, BOLI REUMATISMALE ŞI BOLI ALERGICE

ANTIINFLAMATOARE NESTEROIDIENE

INHIBITOARE NESELECTIVE ALE ENZIMEI COX

Derivați de acid salicilic

Acid acetilasalicilic
Acid acetilsalicilic, compr. 500 mg (Sicomed, România)
Acid acetilsalicilic 500, compr. 500 mg (Magistra C&C, România)
Acid acetilsalicilic TAMP, compr. 500 mg (Armedica, România)
ASAprin, compr. 160 mg; compr. 500 mg (AC Helcor, România)
Aspenter, compr. film. gastrorez. 75 mg; compr. film. gastrorez. 375 mg (Terapia, România)
Aspirin, compr. 100 mg; compr. 500 mg; compr. eff. 500 mg; compr. mast. 500 mg (Bayer, Germania)
Cartia, compr. film. 100 mg (Sigma Pharmaceuticals, Australia)
Dolean pH 8, compr. film. 500 mg (Lab. 3M Sante, Franța)
Europirin, compr. 500 mg (Europharm, România)
Europirin T, compr. 500 mg (Europharm, România)
Rompirin, compr. 500 mg (Antibiotice, România)
Thrombo ASS, compr. film. 50 mg; compr. film. 100 mg (Lannacher, Austria)

Diflunisal
Diflunisal, compr. film. 500 mg (TEVA, Israel)
Dolobid, compr. 500 mg (Merck Sharp&Dohme, Olanda)

Derivați ai acidului acetic şi substanțe înrudite

Acemetacin
Rantudil, caps. 60 mg; caps. 90 mg (Bayer AG, Germania)

Diclofenac
Almiral, compr. film. 50 mg; compr. film. 100 mg (Medochemie, Cipru)
Declophen, supoz. 100 mg (Pharco, Egipt)
Dicloberl, supoz. 50 mg (Berbil Chemie AG Menarini Group, Germania)
Diclofenac, supoz. 100 mg (Antibiotice, România)
Diclofenac, drajeuri gastrorez. 50 mg (AC Helcor, România)
Diclofenac, drajeuri 50 mg (Promedic, România)
Diclofenac, drajeuri ent. 50 mg (Arena Group, România)
Diclofenac, supoz. 100 mg (Sintofarm, România)
Diclofenac, compr. film. 50 mg (Terapia, România)
Diclofenac, supoz. 100 mg (Europharm, România)
Diclofenac A.L., sol. inj. 25 mg/ml – 3 ml (Aliud Pharma, Germania)
Diclofenac Duo, caps. ret. 75 mg (Bristol-Myers Squibb, Ungaria)
Diclofenac sodic, supoz. 100 mg (Magistra C&C, România)
Diclogesic, compr. film. 50 mg; supoz. 100 mg (Dar Al Dawa, Iordania)
Diclotard, compr. film. 100 mg (Terapia, România)
Diklofen, compr. film. 50 mg (Galenika, Yugoslavia)
Epifenac, compr. gastrorez. 25 mg; supoz. 100 mg (E.I.P.I.C.O., Egipt)
Forgenac, compr. 50 mg; compr. ret. 100 mg (Lab. Chim. Pharm., Italia)

Naclof, sol. oft. 0,1% (Ciba, Franţa)
Naklofen, gel 1% (KRKA, Slovenia)
Novo-Difenac, compr. film. 25 mg; compr. film. 50 mg; compr. film. 100 mg (Novopharm, Canada)
Rewodina, compr. ret. 100 mg; sol. inj. 25 mg/ml – 3 ml (AWD, Germania)
Rheumavek, sol. inj. 25 mg/ml – 3 ml (Faran, Grecia)
Refen, compr. ret. 100 mg; sol. inj. 25 mg/ml – 3 ml (Hemofarm, Yugoslavia)
Sanfinac, compr. 25 mg; compr. 50 mg (Sanofi Winthrop, Franţa)
Tratul, caps. gastrorez. 50 mg; sol. inj. 30 mg/ml – 3 ml; supoz. 60 mg; supoz. 120 mg (Gerot, Austria)
Veral, gel 1% (Slovakopharma, Slovacia)
Voltaren, compr. ret. 100 mg; drajeuri 50 mg; supoz. 25 mg; supoz. 50 mg; supoz. 100 mg (Novartis, Elveţia)
Voltaren, sol. inj. 25 mg/ml – 3 ml (Novartis, Franţa)
Vurdon, sol. inj. 25 mg/ml – 3 ml (Help, Grecia)

Indometacin

Elmetacin, sol. ext. 1% (Sankio, Germania)
Indocollyre, sol. oft. 0,1% (Lab. Chauvin, Franţa)
Indometacin, caps. 25 mg; caps. 50 mg (Terapia, România)
Indometacin, caps. 25 mg; caps. 50 mg (Arena Group, România)
Indometacin, supoz. 50 mg (Antibiotice, România)
Indometacin, supoz. 50 mg (Europharm, România)
Indometacin, supoz. 50 mg (Sintofarm, România)
Indometacin, supoz. 50 mg (Magistra C&C, România)

Ketorolac trometamina

Ketorol, compr. film. 10 mg; sol. inj. 30 mg/ml – 1 ml (Dr. Reddy's Lab., India)
Toradol, compr. 10 mg (Hoffmann La Roche, Elveţia)

Sulindac

Sindac, compr. 200 mg (Himka, Iordania)

Derivaţi de acid propionic

Dexketoprofen

Tador, compr. film. 25 mg (Berlin Chemie, Germania)

Flurbiprofen

Strepfen, compr. pt. supt 8,75 mg (Boots Healthcare, U.K.)

Ibuprofen

Advil, drajeuri 200 mg (Wyeth-Whitehall, Austria)
Faspic, pulb. susp. orală 400 mg; pulb. susp. orală 600 mg (Zambon Group, Italia)
Ibumetin, compr. ret. 600 mg (Nycomed, Danemarca)
Ibugesic, susp. orală 100 mg/5 ml (Dar Al Dawa, Iordania)
Ibuprofen, compr. film. 200 mg (Leiner, S.U.A.)
Ibuprofen, caps. 200 mg (Arena Group, România)
Ibusan, compr. 200 mg; compr. 400 mg (Sanofi Winthrop, Belgia)
Marcofen, caps. 400 mg (Europharm, România)
Marcofen, sirop 100 mg/5 ml (Glaxo Wellcome, Egipt)
Nurofen, compr. film. 400 mg; drajeuri 200 mg; susp. orală 2% (Boots, U.K.)
Paduden, caps. 200 mg, caps. elib. prel. 300 mg; supoz. 500 mg (Terapia, România)
Profinal, compr. film. 400 mg; compr. film. 600 mg; drajeuri 200 mg (Julphar, Emiratele Arabe)

Protopen, compr. 400 mg (Lab. Vogen, Cipru)
Reuprofen, compr. film. 200 mg; compr. film. 400 mg (AC Helcor, România)
Rupan, compr. film. 200 mg (Medochemie, Cipru)
Upfen, compr. film. 200 mg; compr. eff. 200 mg (UPSA, Franţa)

Ketoprofen

Artrosilene, sol. inj./perf. 160 mg/2 ml (I.S.F., Italia)
Fastum Gel, gel 2,5% (Berlin Chemie Menarini Group, Germania)
Flexen, caps. 50 mg; gel 2,5%; pulb. inj. 100 mg (Life Pharma, Italia)
Ketonal, compr. film. 100 mg; compr. ret. 150 mg; sol. inj. 50 mg/ml – 2 ml; supoz. 100 mg (Lek, Slovenia)
Ketoprofen, caps. elib. prel. 100 mg; caps. elib. prel. 200 mg (Terapia, România)
Oki, gran. pt. sol. orală 80 mg (Dompe, Italia)
Profenid, compr. 100 mg; compr. film. elib. prel. 200 mg; pulb. inj. 100 mg (Avensis, Franţa)
Prontoket, aerosol cutanat 5% (Doppel, Italia)

Naproxen

Naprorex, compr. 500 mg (Aegis, Cipru)
Nopain, compr. 250 mg; compr. 500 mg; susp. 125 mg/5 ml (Hikma, Iordania)
Nycopren, compr. film. 250 mg; compr. film. 500 mg (Nycomed, Norvegia)
Reuxen, compr. 250 mg; compr. 500 mg (AC Helcor, România)
Sanaprox, compr. 250 mg; compr. 500 mg (Sanofi Winthrop, Franţa)

Fenamaţi

Acid mefenamic

Vidan, compr. film. 500 mg (Vianex, Grecia)

Acid niflumic

Novopone, caps. 250 mg (Santa balanos, Grecia)
Nifluril, caps. 250 mg; supoz. 400 mg; supoz. 700 mg; supoz. 800 mg (UPSA, Franţa)
Niflugel, gel 2,5 % (UPSA, Franţa)

Acid tolfenamic

Migea Rapid, compr. 200 mg (A/S GEA, Danemarca)

Etofenamat

Rheumon, cremă 10%; emulsie 10%; sol. inj. 500 mg/ml – 2 ml (Bayer AG, Germania)

Pirazolidindione

Fenilbutazona

Fenilbutazona, supoz. 250 mg (Europharm, România)
Fenilbutazona, supoz. 250 mg (Sintofarm, România)

Oxicami

Lornoxicam

Xefo, liof. pt. sol. inj. 8 mg (Nycomed, Austria)

Piroxicam

Bleduran, caps. 20 mg (Anfarm, Grecia)
Brexin, compr. 20 mg; pulb. susp. 20 mg/plic (Chiesi Farmaceutici, Italia)
Calmopyrol, caps. 20 mg (Faran, Grecia)
Feldene, caps. 10 mg; sol. inj. 20 mg/ml – 1 ml (Pfizer, S.U.A.)
Hotemin, caps. 10 mg; caps. 20 mg; sol. inj. 20 mg/ml – 1 ml; supoz. 10 mg; supoz. 20 mg (Egis, Ungaria)

Piroxicam, compr. 20 mg (Promedic, România)
Piroxicam, compr. 20 mg (AC Helcor, România)
Piroxicam, compr. 20 mg (Terapia, România)
Piroxicam, compr. 20 mg (LaborMed Pharma, România)
Piroxicam, compr. 20 mg (Laropharm, România)
Piroxicam, supoz. 20 mg; supoz. 40 mg (Antibiotice, România)
Sotilen, caps. 20 mg (Medochemie, Cipru)

Piroxicam-β-ciclodextrina
Flamexin, compr. 20 mg; pulb. pt. susp. orală 20 mg/plic (Chiesi, Italia)

Tenoxicam
Neo-Endusix, compr. film. 20 mg; liof. pt. sol. inj. 20 mg (Anfarm, Grecia)
Tenoktil, caps. 20 mg (Eczacibasi, Turcia)
Tenoxicam, caps. 20 mg (LaborMed Pharma, România)
Tenoxicam, compr. 20 mg (Arena Group, România)
Tilcotil, compr. film. 20 mg; pulb. liof. 20 mg (Hoffmann La Roche, Elveția)

INHIBITOARE SELECTIVE ALE SUBTIPULUI ENZIMATIC COX-2

Coxibe

Celecoxib
Celebrex, caps. 200 mg (Pfizer, S.U.A.)

Etoricoxib
Arcoxia, compr. film. 60 mg; compr. film. 90 mg; compr. film. 120 mg (Merck Sharp &Dohme, Elveția)

Parecoxib
Dynastat, pulb. sol. inj. 20 mg; pulb. sol. inj. 40 mg (Pharmacia EEIG, U.K.)

***Rofecoxib* (retras în 2004)**
Vioxx, compr. 12,5 mg; compr. 25 mg (Merck Sharp & Dohme, Elveția)

Valdecoxib
Bextra, compr. film. 10 mg; compr. film. 20 mg; compr. film. 40 mg (Pfizer, S.U.A.)

Oxicami

Meloxicam
Movalis, compr.7, 5 mg; compr. 15 mg; supoz. 7,5 mg; supoz. 15 mg (Boehringer Ingelheim, Germania)
Meloxicam, compr.7, 5 mg; compr. 15 mg (LaborMed Pharma, România)

Alte antiinflamatoare

Nabumeton
Reliflex, compr. film. 500 mg (SmithKline Beecham, U.K.)

Nimesulid
Aulin, compr. 100 mg; gran. susp. 100 mg (Helsinn Birex, Irlanda)
Lemesil, compr. 100 mg (Anfarm, Grecia)
Mesid, gran. susp. 100 mg (Bioprogess, Italia)
Mesulene, compr. 100 mg; pulb. susp. 100 mg (LFI, Italia)
Nimesil, gran. susp. 100 mg (Guidotti, Italia)
Nimesulid, compr. 100 mg (Magistra C&C, România)

ANTIREUMATICE SPECIFICE

Săruri de aur

Aurotiomalat de sodiu
Tauredon, sol. inj. 4,53 mg Au; sol. inj. 9,06 mg Au; sol. inj. 22,65 mg Au (Byk Gulden, Germania)

Penicilamina

Penicilamina
Cuprenil, compr. film. 250 mg (Polfa, Polonia)

ANTIHISTAMINICE H1

ANTIHISTAMINICE SISTEMICE

Antihistaminice de generația I

Aminoalchileteri

Clemastin
Clemastin, compr. 1 mg (Promedic, România)
Tavegyl, compr. 1 mg (Novartis, Elveția)

Clorfenoxamina
Clorfenoxamina, drajeuri 20 mg (Sicomed, România)

Alchilamine substituite

Clorfeniramina
Clorfeniramina, compr. 4 mg (LaborMed Pharma, România)

Derivați de etilendiamină

Cloropiramina
Nilfan, drajeuri 25 mg (Sicomed, România)

Derivați de fenotiazină

Prometazina
Romergan, compr. film. 30 mg (Terapia, România)
Romergan, sirop 0,124%; sol. inj. 25 mg/ml – 2 ml (Biofarm, România)

Alte antihistaminice sistemice

Ciproheptadina
Ciproheptadina, compr. 4 mg (Arena Group, România)
Ciproheptadina, compr. 4 mg (Magistra C&C, România)
Ciproheptadina, compr. 4 mg (Terapia, România)
Peritol, compr. 4 mg; sirop 2 mg/5 ml (Egis, Ungaria)

Ketotifen
Frenasma, sirop 1 mg/5 ml (Faran, Grecia)
H-Ketotifen, compr. 1 mg (AC Helcor, România)
Ketarfen, compr. 1 mg (Armedica-Chemo Iberica, România-Spania)

Keto-Gal, sol. orală 1 mg/5 ml (Pharmaplant Biogalenica, România)
Ketof, compr. 1 mg; sol. orală 1 mg/5 ml (Hexal AG, Germania)
Ketotifen, compr. 1 mg; sirop 1 mg/5 ml (Nihfi, Bulgaria)
Ketotifen, compr. 1 mg (Magistra C&C, România)
Ketotifen 1 mg, compr. 1 mg (LaborMed Pharma, România)
Zaditen, compr. 1 mg (Novartis, U.K.)
Zaditen, sol. oft. 0,025% (Ciba Vision, Franţa)

Antihistaminice de generaţia II

Derivaţi de fenotiazină

Mequitazina
Primalan, compr. 10 mg; sirop 0,05% (Lab. Pierre Fabre, Franţa)

Derivaţi de piperazină

Cetirizin
Alerid, compr. 10 mg (Cipla, India)
Alerid, compr. 10 mg (Terapia, România)
Cetrine, compr. 10 mg (Dr. Reddy's Lab., India)
Letizen, compr. film. 10 mg (KRKA, Slovenia)
Zodac, compr. film. 10 mg (Leciva, Cehia)
Zyrtec, compr. film. 10 mg; sol. inj. 10 mg/ml – 10 ml (UCB, Belgia)

Levocetirizin
Xyzal, compr. film. 5 mg (UCB Farchim, Elveţia)

Meclozin
Emetostop, compr. 30 mg (Specifar, Grecia)

Alte antihistaminice sistemice

Astemizol
Hismanal, compr. 10 mg (Terapia-Janssen, România-Belgia)
Histalong Junior, compr. 5 mg (Dr. Reddy's Lab., India)

Azelastin
Allergodil, compr. film. 2 mg; spray nazal 0,14 mg/doză (Asta Medica, Germania)

Bamipin
Sovenol, compr. film. 50 mg (Nordmark, Germania)

Desloratadina
Aerius, compr. film. 5 mg; sirop 0,5 mg/ml (Schering Plough, Belgia)

Dimetinden
Fenistil, gel 0,1%; sol. orală 0,1% (Novartis, Elveţia)

Ebastin
Kestine, compr. 10 mg (Rhone Poulenc Rorer, Franţa)

Fenoxfenadina
Telfast, compr. film. 120 mg; compr. film. 180 mg (Hoechst Marion Roussel, Germania)

Loratadin
Claritine, compr. 10 mg; sirop 1 mg/ml (Schering Plough, Elveţia)
Erolin, sirop 0,1% (Egis, Ungaria)
Flonidan, compr. 10 mg; susp. orală 1 mg/ml (Lek, Slovenia)
Lorastamin, compr. 10 mg (AC Helcor, România)

Loratadin, compr. 10 mg (Laropharm, România)
Loratin, sol. orală 5 mg/5 ml (Pharmaplant, România)
Roletra, compr. 10 mg (Ranbaxy, India)
Symphoral, compr. 10 mg; sirop 1 mg/ml (Armedica, România)

Mizolastina
Mizollen, compr. film. elib. modif. 10 mg (Sanofi Synthelabo, Franţa)

Terfenadina
Histadin, compr. 60 mg; susp. 30 mg/5 ml (Glaxo Wellcome, Egipt)
Teridin, compr. 60 mg; compr. 120 mg; susp. 30 mg/5 ml (KRKA, Slovenia)

ANTIHISTAMINICE LOCALE

Acid cromoglicic
Cromohexal, aerosol nazal 20 mg/ml; sol. oft. 2% (Hexal AG, Germania)
Cusicrom, sol. oft. 2%; sol. oft. 4% (Alcon Cusi, Spania)
Dadcrome, sol. nazală 2% (Dar Al Dawa, Iordania)
Stadaglicin, aerosol nazal 20 mg/ml; sol. oft. 2% (Stada Arzneimittel, Germania)
Taleum, aerosol 1 mg/doza (Egis, Ungaria)
Vekfanol, sol. oft. 2% (Faran, Grecia)

Acid spaglumic
Naaxia, sol. oft. 38 mg/ml (Novartis, Elveţia)

X. BOLI METABOLICE

MEDICAȚIA DISLIPIDEMIILOR

Statine

Atorvastatin

Sortis, compr. film. 10 mg; compr. film. 20 mg; compr. film. 40 mg; compr. film. 80 mg (Pfizer, S.U.A.)

Fluvastatin

Lescol, caps. 20 mg; caps. 40 mg; compr. elib. prel. 80 mg (Novartis, Elveția)

Lovastatin

Holetar, compr. 20 mg (KRKA, Slovenia)
Lovastatin, compr. 20 mg; compr. 40 mg (LaborMed Pharma, România)
Medostatin, compr. 20 mg (Medochemie, Cipru)
Mevacor, compr. 20 mg; compr. 40 mg (Merck Sharp&Dohme, Olanda)

Pravastatin

Lipostat, compr. 20 mg; compr. 40 mg (Bristol-Myers Squibb, S.U.A.)

Simvastatin

Mivastin, compr. film. 10 mg; compr. film. 20 mg (Sicomed, România)
Simvor, compr. film. 5 mg; compr. film. 10 mg; compr. film. 20 mg; compr. film. 40 mg (Ranbaxy, India)
Vasilip, compr. film. 10 mg; compr. film. 20 mg; compr. film. 40 mg (KRKA, Slovenia)
Zeplan, compr. film. 10 mg; compr. film. 20 mg (Armedica, România)
Zocor, compr. film. 10 mg; compr. film. 20 mg; compr. film. 40 mg; compr. film. 80 mg (Merck Sharp&Dohme, Olanda)

Fibrați

Bezafibrat

Bezalip, compr. ret. 400 mg (Roche Diagnostic, Germania)
Regadrin-B, drajeuri 200 mg (Berlin Chemie, Germania)
Verbital, compr. film. 200 mg (Faran, Grecia)

Ciprofibrat

Lipanor, caps. 100 mg (Sanofi-Synthelabo, Franța)

Fenofibrat

Fenofibrat, caps. 100 mg; caps. 200 mg (LaborMed Pharma, România)
Lichol, caps. 100 mg (Vianex, Grecia)
Lipanthyl, caps. micronizate 100 mg; caps. micronizate 200 mg; compr. elib. modif. 160 mg (Lab. Fournier, Franța)
Lipivim, caps. 200 mg (Vim Spectrum, România)
Lipofib, caps. elib. prel. 250 mg (Terapia, România)

Gemfibrozil

Innogem, caps. 300 mg (Egis, Ungaria)
Ipolipid, caps. 300 mg (Medochemie, Cipru)
Regulip, caps. 300 mg (Amoun Pharm, Egipt)

Acid nicotinic și derivați

Acid nicotinic

Acid nicotinic, compr. 100 mg (Sicomed, România)

Acipimox

Olbetam, caps. 250 mg (Pharmacia&Upjohn, Italia)

MEDICAȚIA OSTEOPOROZEI

Bisfosfonați

Acid alendronic

Fosamax, compr. 5 mg; compr. 10 mg; compr. 70 mg (Merck Sharp&Dohme, Olanda)

Acid risedronic

Actonel, compr. film. 5 mg; compr. film. 30 mg (Avensis, Suedia)

Acid tiludronic

Skelid, compr. 200 mg (Sanofi-Synthelabo, Franța)

Acid zoledronic

Zometa, pulb. pt. sol. perf. 4 mg (Novartis, U.K.)

Clodronat disodic

Bonefos, caps. 400 mg; compr. 800 mg; conc. pt. sol. perf. 60 mg/ml – 5 ml (Leiras, Finlanda)
Lodronat, compr. film. 520 mg; sol. perf. 30 mg/ml – 10 ml (Roche, Austria)
Sindronat, caps. 400 mg (Sindan, România)

Pamidronat disodic

Aredia, sol. inj. 3 mg/ml – 5 ml (Novartis, Elveția)

Modulatori selectivi ai receptorilor estrogenici

Raloxifen

Evista, compr. 60mg (Eli Lilly, Olanda)

Hormoni paratiroidieni

Calcitonina

Calcitonina Hubber Nasal, spray nazal 100U.I./doza (ICN, Spania)
Calciton 200, spray nazal- sol. 200U.I. (Slovakofarma, Slovacia)
Miacalcic, sol. inj. 40U.I./ml – 1ml (Novartis, Elveția)
Miacalcic Nazsalsal, aerosol. 200U.I./doza (Novartis, Elveția)
Miadenil, sol. inj. 100U.I./ml – 1ml (Anfarm, Grecia)
Nylex, aerosol nasal 1100U.I./ml; sol. inj. 100U.I./ml – 1ml (Proel, Grecia)
Tonocalcin, aerosol 50U.I./doza; aerosol 100U.I./doza; sol. inj. 50U.I./ml – 1ml; sol. inj. 100U.I./ml – 1ml (Schiapparelli, Italia)

Săruri de fluor

Florură de sodiu

Ossin, drajeuri gastrorez. elib. prel. 40 mg (Grunenthal, Germania)

MEDICAȚIA OBEZITĂȚII

Substanțe cu acțiune centrală

Derivați amfetaminici

Amfepramon

Regenon, caps. 25 mg (Temmler Pharma, Germania)

Sibutramina

Reductil, caps. 5 mg; caps. 10 mg (Knoll, Germania)

Substanţe cu acţiune periferică

Orlistat

Xenical, caps. 120 mg (Roche, U.K.)

MEDICAŢIA HIPERURICEMIILOR ŞI GUTEI

Inhibitoare ale formării acidului uric

Alopurinol

Allopurinol, compr. 100 mg (Arena Group, România)
Alopron, compr. 100 mg (Remedica, Cipru)
Gichtex, compr. 100 mg (Gerot, Austria)
Milurit, compr. 100 mg; compr. 300 mg (Egis, Ungaria)
Zyloric, compr. 100 mg (Glaxo Wellcome, U.K.)

Antiinflamatoare utile în criza de gută

Colchicina

Colchicina, compr. 1 mg (Biofarm, România)
Colchicina, compr. 1 mg (Fabiol, România)

XI. FARMACOLOGIA DEZECHILIBRELOR HIDROELECTROLITICE, ACIDO-BAZICE ŞI NUTRITIVE

A se vedea la Secţiunea XI (în text)

XII. SISTEMUL ENDOCRIN

CORTICOSTEROIZI

GLUCOCORTICOIZI

Beclometazon

Beconase, spray nazal susp. 0,05% (Glaxo Welcome, U.K.)

Betametazona

Betacorten Scalp Applicat, loţiune, 0,1% (Trima, Israel)
Betaderm, cremă 1%; unguent 0,1% (E.I.P.I.C.O., Egipt)
Celestone, sol. inj. 4mg/ml – 1ml (Schering, Elveţia)
Diprophos, susp. inj. 7mg/ml – 1ml (Schering, Elveţia)
Flosteron, susp. inj 7mg/ml – 1ml (KRKA, Slovenia)
Helpoderm, cremă 0,05% (Help Pharmaceuticals, Grecia)
Ophtamesone, sol. ofl. 0,1% (Dar Al Dawa, Iordania)

Budesonid

Budenofalk, caps. gastrorez. 3 mg (Dr. Falk Pharma, Germania)
Entocort Clisma, compr. + sol. 2 mg (AstraZeneca, Suedia)
Neo-Rinactive, spray nazal susp. 1 mg/ml; spray nazal susp. 2 mg/ml (Alcon, Spania)
Rhinocort Aqua, susp. nazală 32 mcg/doză (AstraZeneca, Suedia)
Tafen, susp. nazală 50 mcg/dozp (Lek, Slovenia)

Clobetasol

Clobetasol, ung. 0,05% (Mark, România)
Dermovate, cremă 0,05%; loţiune 0,05%; ung. 0,05% (Glaxo Wellcome, U.K.)

Dexametazon

Dexagrane, sol. oft. 0,1% (Lab. Leurquin Mediolan, Franţa)
Dexamed, sol. inj. 4mg/ml – 2ml (Medochemie, Cipru)
Dexametazon Sodium PH, sol. inj. 4mg/ml – 2ml (E.I.P.I.C.O., Egipt)
Dexona, sol. inj. 4mg/ml – 2ml (Cadila, India)
Maxidex, sol. oft. 0,1%; ung.oft. 0,1% (Alcon Couvreur, Belgia)
Superprednol, compr. 0,5mg (Sicomed, România)

Flumetazon

Pivalat de flumetazon, ung. (Antibiotice, Iaşi)

Fluocortolon

Ultralan, cremă 0,25%; ung. 0,25% (Schering, Germania)

Fluorometolon

Flarex, susp. oft. 0,1% (Alcon Couvreur, Belgia)
Fluaton, susp. oft. 0,1%; ung. oft. 0,1% (Tubilux, Italia)
Flumetol S, susp. oft. 0,1%; ung. oft. 0,1% (Farmila, Italia)

Fluticason

Cutivate, cremă 0,05%; ung. 0,05% (Glaxo Wellcome, U.K.)
Flixonase, spray nazal susp. 50 mcg/doză (Glaxo Wellcome, Spania)

Hidrocortizon

Flebocortid, pulb. pt. sol. inj. 100mg (Nile, Egipt)
Hidrocortizon, unguent 0,896% (Antibiotice, România)
Hidrocortizon Acetat, susp. inj. 25mg/ml – 1ml (Biofarm, România)
Hidrocortizon Hemisuccinat, sol. inj i.v. 5mg/ml – 5ml (Sicomed, România)

Hydrocortisone, liof. pt. sol. inj+solv. 100mg; liof. pt. sol. inj + solv. 500mg (Hemofarm, Iogoslavia)
Hydrocortisone Na Succinat, pulb. pt. sol. inj. 100mg (E.I.P.I.C.O. , Egipt)
Hydrocortisone Na Succinat, pulb. pt. sol. inj. 100mg (Rotexmedica, Germania)
Locoid, ung. 0,1%; cremă 0,1%; loţiune o,1% (Yamanouchi, Olanda)

Metilprednisolon

Advantan, cremă 0,1%; unguent 0,1% (Schering, Italia)
Advantan(R) Milk, emulsie cut. 0,1% (Schering, Italia)
Depo-Medrol, susp. inj. 40mg/ml – 1ml (Pharmacia&Upjohn, Belgia)
Lemod Solu, liof. pt. sol. inj. 20mg; liof. pt. sol. inj. 40mg; liof. pt. sol. inj. 125mg; liof. pt. sol. inj. 500mg (Hemofarm, Iugoslavia)
Medrol, compr. 4mg; compr. 16mg; compr. 32mg, (Pharmacia&Upjohn, Belgia)
Solu – Medrol, pulb. pt. sol. inj. 500mg (Pharmacia&Upjohn, Belgia)
Solu – Medrol Act-O-Vial, pulb. liof. pt. sol. inj. 40 mg/1 ml; pulb. liof. pt. sol. inj 125 mg/ 2 ml; pulb. liof. pt. sol. inj 250mg/4ml (Pharmacia&Upjohn,Belgia)

Mometason

Elocom, cremă 0,1%; sol. cut. 0,1%; ung. 0,1% (Schering Plough, Belgia)
Nasonex, aerosol 50 mcg/doză (Schering Plough, S.U.A.)

Prednisolon

Decortin, compr. 5mg; compr. 20mg (Merck, Germania)
Solu- Decortin, pulb. pt. sol. inj. 50mg; pulb. pt. sol. inj 250mg, (Merck, Germania)
Supercortizol, susp. inj. 25mg/ml – 1ml (Biofarm, România)
Ultracortenol, picături oft.-susp. 0,5mg/ml (Ciba Vision, Franţa)

Prednison

Prednison, compr 5mg (Magistra C&C, România)
Prednison, compr 5mg (Antibiotice, România)

Triamcinolon

Nasacort AQ, aerosol susp. nazală 55mcg/doza (Aventis Pharma, U.K.)
Polcortolone, compr. 4mg (Polfa, Polonia)
Triamcinolon Acetonid, cremă 0,1% (Antibiotice, România)

Tixocortol

Pivalone, susp. nazală 1% (Parke-Davis, Franţa)

MINERALOCORTICOIZI

Fludrocortizon

Astonin-H, compr. 0,1mg (Merck, Germania)

HORMONI TIROIDIENI ŞI ANTITIROIDIENE

HORMONI TIROIDIENI

Levotiroxina

Euthyrox compr.100 mcg; compr. 200 mcg; compr. 25 mcg (Merck, Germania)
L-Thyroxin, compr. 25 mcg; compr. 50 mcg; compr. 100 mcg; compr. 150 mcg (Berlin Chemie, Germania)
Thyro- 4, compr.100mcg; compr 200mcg (Faran, Grecia)
Novothyral, compr. levotiroxina 100mcg, liotironina 20mcg (Merck, Germania)
Jodthyrox, compr. levotiroxina 100mcg, iodura de potasiu 130,8mcg (Merck, Germania)

PREPARATE ANTITIROIDIENE

Derivati de imidazol

Carbimazol

Carbimazole 5, compr. film. 5mg (Remedica, Cipru)

Tiamazol (Metimazol)

Thyrozol, compr. film.5mg; compr. film. 10mg; compr. film. 20mg (Merck, Germania)

IODOTERAPICE

Iod

Lipiodol, caps. moi 190 mg (Lab. Guerbet, Franţa)

Kalium Iodat

Jodid, compr. 100mcg; compr 200mcg (Merck, Germania)

Iodură de potasiu, compr. 1 mg (Sicomed, România)

INSULINA ŞI ANTIDIABETICE DE SINTEZĂ

INSULINE ŞI ANALOGI

Insuline şi analogi cu acţiune rapidă

Insuline

Actrapid, sol. inj. 100 U.I./ml – 1,5 ml; sol. inj. 100 U.I./ml – 3 ml; sol. inj. 100 U.I./ml – 10 ml; sol. inj. 40 U.I./ml – 10 ml (Novo Nordisk, Danemarca)

Humaject, sol. inj. 100 U.I./ml – 3 ml (Eli Lilly, S.U.A.)

Humulin, sol. inj. 100 U.I./ml – 1,5 ml; sol. inj. 100 U.I./ml – 3 ml; sol. inj. 100 U.I./ml – 10 ml; sol. inj. 40 U.I./ml – 10 ml (Lilly, Franţa)

Iletin, sol. inj. 40 U.I./ml – 10 ml (Lilly, S.U.A.)

Insulina lispro

Humalong, sol. inj. 100 U.I./ml – 3 ml; sol. inj. 100 U.I./ml – 10 ml; sol. inj. 40 U.I./ml – 10 ml (Lilly, Olanda)

Insulina aspartat

Novorapid Flexpen, sol. inj. 100 U.Iml – 3 ml (Novo Nordisk, Danemarca)

Insuline şi analogi cu acţiune intermediară

Insulina (umană)

Humulin NHP, susp. inj. 100 U.I./ml – 1,5 ml; susp. inj. 100 U.I./ml – 3 ml; susp. inj. 100 U.I./ml – 10 ml; susp. inj. 40 U.I./ml – 10 ml (Lilly, S.U.A.)

*Insulin monotard HM,*susp. inj. 100 U.I./ml – 10 ml; susp. inj. 40 U.I./ml – 10 ml (Novo Nordisk, Danemarca)

Insulin HM, susp. inj. 100 U.I./ml – 10 ml; susp. inj. 40 U.I./ml – 10 ml (Novo Nordisk, Danemarca)

Insuman Basal, susp. inj. 100 U.I./ml – 3 ml (Avensis Pharma, Germania)

Insulina (porcină)

Iletin II lente, susp. inj. 40 U.I./ml – 10 ml (Human Serum, Ungaria)

Iletin II NHP, susp. inj. 40 U.I./ml – 10 ml (Human Serum, Ungaria)

Insulin Lente MC, susp. inj. 40 U.I./ml – 10 ml (Novo Nordisk, Danemarca)

Insulin monotard MC, susp. inj. 40 U.I./ml – 10 ml (Novo Nordisk, Danemarca)

Insulin semilente MC, susp. inj. 40 U.I./ml – 10 ml (Novo Nordisk, Danemarca)

Lente MC, susp. inj. 40 U.I./ml – 10 ml (Novo Nordisk, Danemarca)

Insuline şi analogi cu acţiune intermediară şi debut rapid

Insulina (umană)

Humulin M, susp. inj. 100 U.I./ml – 1,5 ml; susp. inj. 100 U.I./ml – 3 ml; susp. inj. 100 U.I./ml – 10 ml (Lilly, Franţa)

Insulin Mixtard, susp. inj. 100 U.I./ml – 1,5 ml; susp. inj. 100 U.I./ml – 3 ml (Novo Nordisk, Danemarca)

Insuman Comb, susp. inj. 100 U.I./ml – 3 ml; susp. inj. 100 U.I./ml – 5 ml (Avensis Pharma, Germania)

Mixtard Penfill, susp. inj. 100 U.I./ml – 1,5 ml; susp. inj. 100 U.I./ml – 3 ml (Novo Nordisk, Danemarca)

Insuline şi analogi cu acţiune prelungită

Insulina (umană)

Humulin L, susp. inj. 100 U.I./ml – 10 ml; susp. inj. 40 U.I./ml – 10 ml (Lilly, Franţa)

Insulatard Penfill, susp. inj. 100 U.I./ml – 3 ml (Novo Nordisk, Danemarca)

Insulin Ultratard, susp. inj. 40 U.I./ml – 10 ml (Novo Nordisk, Danemarca)

Insulina (porcină)

NPH Iletin, susp. inj. 40 U.I./ml – 10 ml (Lilly, S.U.A.)

Insulină glarcin

Lantus, sol. inj. 100 U.I./ml – 3 ml; sol. inj. 100 U.I./ml – 5 ml (Avensis Pharma, Germania)

HIPOGLICEMIANTE ORALE

Biguanide - substanţe care cresc glicoliza anaerobă

Buformin

Silubin retard, drajeuri 100 mg (Grunenthal, Germania)

Metformin

Glucophage, compr. film. 500 mg; compr. film. 850 mg; compr. film. 1000 mg (Merck, Franţa)

Meguan, compr. 500 mg (Armedica, România)

Meguan, compr. 500 mg (Sicomed, România)

Metfogamma, compr. film 850 mg (Worwag Pharma, Germania)

Metformin AL, compr. film 500 mg; compr. film 850 mg (Aliud, Germania)

Metformin BMS, compr. film 500 mg; compr. film 850 mg (Bristol-Myers Squibb, Danemarca)

Siofor, compr. film 500 mg; compr. film 850 mg (Berlin Chemie, Germania)

Sulfonamide - substanţe care cresc eliberarea insulinei din pancreas şi utilizarea glucozei în ţesuturi

Glibenclamida

Gilemal, compr. 5 mg (Chinoin, Ungaria)

Glibenclamid, compr. 5 mg (Arena Group, România)

Glibenclamid, compr. 5 mg (Sicomed, România)

Glibil, compr. 5 mg (HiKma, India)

Maninil, compr. 1,75 mg; compr. 3,5 mg; compr. 5 mg (Berlin Chemie, Germania)

Gliclazid
Esquel, compr. 80 mg (Armedica, România)
Diabrezide, compr. 80 mg (Molteni, Italia)
Diaprel, compr. 80 mg; compr. elib. prel. 30 mg (Lab. Servier, Franţa)
Glidiet, compr. 80 mg (Modi-Mundipharma, India)
Medoclazid, compr. 80 mg (Medochemie, Cipru)
Glimepirid
Amaryl, compr. 1 mg; compr. 2 mg; compr. 3 mg (Avensis Pharma, Germania)
Glipizid
Glipizid, compr. 5 mg (Sindan, România)
Glucotrol, compr. film. 5 mg; compr. film. 10 mg (Pfizer, Franţa)
Minidiab, compr. 5 mg (Pharmacia&Upjohn, Italia)
Gliquidon
Glurenorm, compr. 30 mg (Boehringer Ingelheim, Germania)
Tolbutamida
Tolbutamid, compr. 0,5 g (Armedica, România)
Tolbutamid, compr. 0,5 g (Sintofarm, România)

Oze - Inhibitori ai alfaglucozidazei

Acarboza
Glucobay, compr. 50 mg; compr. 100 mg (Bayer AG, Germania)

Tiazolidindione - inhibitoare ale receptorului gama activat al proliferării peroxizomale

Rosiglitazon
Avandia, compr. film.1 mg; compr. film. 2 mg; compr. film. 4 mg; compr. film. 8 mg (SmithKline Beecham, U.K.)
Pioglitazon
Actos, compr. 15 mg; compr. 30 mg; compr. 45 mg (Eli Lilly, S.U.A.)

Alte hipoglicemiante orale

Repaglinid
Novonorm, compr. 0,5 mg; compr. 1 mg; compr. 2 mg (Novo Nordisk, Danemarca)

HORMONI SEXUALI ŞI ANTAGONIŞTI

ESTROGENI

Estrogeni naturali

Estradiol
Calidiol, spray naz. 150 microg/doza (Lab. Delmas, Franţa)
Climara, sist. transderm. 3,9mg/12,5cmp (Schering, Germania)
Estraderm TTS(25), sist. transderm. 2 mg (Novartis, Elveţia)
Estraderm TTS(50), sist. transderm. 4 mg (Novartis, Elveţia)
Estradiol , sol. inj. 2,5 mg/1ml (Biofarm, România)
Estreva, gel 0,1% (Lab. Theramex, Franţa)
Estrofem, compr. film. 2 mg (1 mg) (Novo Nordisk, Danemarca)
Fem 7, sist. transderm. 50 microg/zi – 1,5 mg (Merck, Germania)

Femseven 100, sist. transderm. 100 microg/zi – 3mg (LTS Lohmann, Germania)
Femseven 75, sist. transderm. 75 microg/zi – 2,25mg (LTS Lohmann, Germania)
Oesclim, sist. transderm. 25/50/100 microgr/zi (Lab. Fournier, Franţa)
Oestrogel, gel 0,06 % (Lab. Besins International, Franţa)
Riselle, implant 25mg (Organon, U.K.)
Vagifem, compr. vag. 25 microg (Novo Nordisk, Danemarca)
Estriol
Estriol Salbe, unguent 0,1% (Wyeth, Germania)
Ovestin, cremă vag. 0,1% ; compr. vag. 2mg; ovule 0,5 mg (Organon, Irlanda)
Promestrien
Colpotrophin, caps. vag. 10 mg; cremă vag. 1 % (Theramex, Monaco)
Clorotrianisen
Clanisen, compr. 24 mg (Sindan, România)
Estrogeni conjugaţi
Premarin, drajeuri 0,625 mg; drajeuri 1,25 mg (Wyeth Lederle, Austria)

Estrogeni semisintetici

Etinilestradiol
Etinilestradiol, compr. 0,02 mg; compr. 0,05 mg (Terapia, România)

Estrogeni sintetici

Hexestrol
Sintofolin, fiole 5 mg/2ml; fiole 20 mg/5ml (Terapia, România)

PROGESTATIVE

Progestative naturale

Pregn-4-en derivaţi

Progesteron
Progesteron, fiole 25mg/2ml (Terapia, România)
Progestogel, gel 1% (Besins Iscovesco, Franţa)
Utrogestan, caps. moi 100mg (Besins Iscovesco, Franţa)

Progestative sintetice

Pregn-4-en derivaţi

Medroxiprogesteron
Farlutal, compr. 500mg (Pharmacia&Upjohn, Italia)
Medroxiprogesteron, compr. 10mg (Terapia, România)
Megestron, susp. inj. 150mg/ml (Organon, Olanda)
Depo Provera, susp. inj. 150mg/ml (Pharmacia&Upjohn, Belgia)

Pregnandien derivaţi

Didrogestron
Duphaston, compr. 10mg (Solvay, Olanda)
Nomegestrol
Lutenyl, compr. 5 mg (Theramex, Monaco)

Estr-4-en derivaţi

Alilestrenol

Alilestrenol, compr. 5mg (Terapia, România)

Linestrenol

Linestrenol, compr. 5 mg (Terapia, România)
Orgametril, compr. 5 mg (Organon, Olanda)

Tibolon

Livial, compr. 2,5 mg (Organon, Olanda)

INDUCTOARELE OVULAŢIEI

Gonadotropine

Folitropin alfa

Gonal, pulb. pt. sol. inj. 150 U.I.; pulb. pt. sol. inj. 37,5 U.I.; pulb. pt. sol. inj. 75 U.I.; pulb+solv. pt. sol. inj. 600 U.I./ml (Ind. Farm. Serono, Italia)

Folitropin beta

Puregon, pulb. liof. 100 U.I.; pulb. liof. 150 U.I.; pulb. liof. 75 U.I.; pulb. liof. 50 U.I.; sol. inj. 100U.I./0,5ml; sol. inj. 150U.I./0,5ml; sol. inj. 200U.I./0,5ml; sol. inj. 225U.I./0,5ml; sol. inj. 250U.I./0,5ml; 50U.I./0,5ml; sol. inj. 75U.I./0,5ml (Organon, Olanda)

Gonadotropina Corionică

Ovidrel, pulb.+solv. pt. sol. inj. 250 microg (Ind. Farm. Serono, Italia)
Pregnyl, pulb. pt. sol. inj. 1500 U.I.; liof/solv. pt. sol. inj. 500 U.I./ml; pulb.+solv. pt. sol. inj. 5000 U.I. (Organon, Olanda)

Menotropina

Humegon, flac. inj.75 U.I. (Organon, Olanda)
Menogon, flac. inj.75 U.I. (Ferring, Germania)

Lutropina Alfa

Luveris, pulb. pt. sol. inj. 75U.I. (Ind. Farm. Serono, Italia)

Urofolitropina

Follegon, pulb. pt. sol. inj. 75U.I. (Organon, Olanda)

Stimulatori sintetici ai ovulaţiei

Clomifen

Clostilbegyt, compr. 50 mg (Egis, Ungaria)
Ova-Mit, compr. 50 mg (Remedica, Cipru)

CONTRACEPTIVE HORMONALE SISTEMICE

Progestative şi estrogeni, combinaţii fixe

Cilest, compr. cu: **Norgestimat** 0,250 mg ; **Etinilestradiol** 0,035 mg (Cilag, Elveţia)
Desorelle, compr. cu: **Desogestrel** 0,15 mg; **Etinilestradiol** 0,03 mg (Gedeon Richter, Ungaria)
Femoden (Femovan), drajeuri cu: **Gestoden** 0,075 mg: **Etinilestradiol** 0,030 mg (Schering, Germania)

Logest, drajeuri cu: **Gestoden** 0,075 mg; **Etinilestradiol** 0,020 mg (Schering, Germania)
Marvelon-21;Marvelon-28 , compr. cu: **Desogestrel** 0,15 mg; **Etinilestradiol** 0,03 mg (Organon, Olada)
Microgynon-21, drajeuri cu: **Levonorgestrel** 0,15 mg; **Etinilestradiol** 0,03 mg (Schering, Germania)
Microgynon-28, drajeuri (7 fără substanţă activă) cu: **Levonorgestrel** 0,15 mg; **Etinilestradiol** 0,03 mg (Schering, Germania)
Mercilon-21, compr. cu : **Desogestrel** 0,15 mg; **Etinilestradiol** 0,02 mg (Organon, Olanda)
Novynette, compr. cu: **Desogestrel** 0,15 mg; **Etinilestradiol** 0,02 mg (Gedeon Richter, Ungaria)
Rigevidon, compr. cu: **Levonorgestrel** 0,15 mg; **Etinilestradiol** 0,03 mg (Gedeon Richter, Ungaria)

Progestative şi estrogeni, preparate secvenţiale

Belara, compr. cu: **Clormadinona acetat şi Etinilestradiol** (Grunenthal, Germania)
Laurina, compr. cu: **Desogestrel şi Etinilestradiol** (Organon, Olanda)
Norimin, compr. cu: **Noretisteron şi Etinilestradiol** (Searle, U.K.)
Tri-Regol, compr. cu: **Levonorgetrel şi Etiliestradiol** (Gedeon Richter, Ungaria)
Triquilar, compr. cu: **Levonorgetrel şi Etiliestradiol** (Schering, Germania)

Progestative

Noretisteron

Noriday, compr. 150 mg (Searle, U.K.)

Linestrenol

Exluton, compr. 0,5 mg (Organon, Olanda)
Linestrenol, compr. 5 mg (Terapia, România)
Orgametril, compr. 5 mg (Organon, Olanda)

Levonorgestrel

Postinor, compr 0,75 mg (Gedeon Richter, Ungaria)

ANDROGENI ŞI ANABOLIZANŢI

Androgeni

3-Androsten (4) Derivaţi

Testosteron

Testosteron, fiole 25 mg/1ml (Sicomed, România)
Undestor-Testocaps. caps. moi 40 mg (Organon, Olanda)

Steroizi anabolizanţi

Derivati de androstan

Metandienon

Naposim, compr. 5mg (Terapia, România)

Derivati de estren

Nandrolol

Decanofort, sol. inj.25mg/ml – 1ml (Terapia, România)
Keratyl, sol. oft. 1% (Lab. Chauvin, Franţa)

MOTILITATEA UTERINĂ

Ocitocice

Hormoni

Oxitocina

Oxitocin S, sol. parent, 1U.I./ml – 2ml (Biofarm, România)

Alcaloizi din ergot

Ergometrina

Ergomet, sol. inj. 0,2 mg/1 ml (Biofarm, România)

Prostaglandine şi analogi

Dinoprostum

Prostin F2, gel vaginal 1 mg/3 g gel; gel vaginal 2 mg/3 g gel (Pharmacia&Upjohn, Belgia)

Tocolitice

Simpatomimetice

Fenoterol

Partusisten, compr. 5 mg; sol. inj. 0,5 mg/10 ml (Boehringer Ingelheim, Germania)

Hexoprenalina

Gynipral, compr. 0,5 mcg; conc. pt. sol. perf. 25 mcg/5 ml; sol. inj. 10 mcg/2 ml (Nycomed, Austria)

XIII. VITAMINE

VITAMINE LIPOSOLUBILE

Vitamina A

Retinol

Vitamina A, caps. gelat. 50.000 u.i (Pharco Pharm, Egipt)
Vitamina A, draj. 10.000 u.i.; sol.inj. 300.000 u.i./ml (Sicomed, România)
Vitamina A Hidrosolubila, sol. inj. 20.000 u.i/ml (Sicomed, România)
Vitamina A, caps. gelat. 50.000 u.i.; sol. uleioasă buvabilă 50.000 u.i. - 10 ml (Biofarm, România)
Vitamina A Palmitat , sol. buvabilă 20.000u.i/ml – 10 ml (Biofarm, România)

Vitamina D şi analogi

Ergocalciferol

Vitamina D_2, sol. inj. 600.000u.i (15 mg)/ ml; sol. buvabila 600.000 u.i/ 3 ml (Sicomed, România)
Vitamina D_2, sol. uleioasa buvabila 15.000 u.i/ml – 10 ml (0.375mg) (Biofarm, România)

Dihidrotahisterol

A.T. 10, sol. int. 1mg/ml - 15 ml (Merck, Germania)
Tachistin, sol. buvabila 1mg/ml – 20 ml (Ankerpharm, Germania)

Alfacalcidiol

Alpha D3, caps. moi 0,25mcg ; caps. moi 0,5 mcg (Teva, Israel)

Calcitriol

Calcijex, sol. inj. 1mcg/ml, 2 mcg/ml (Abbott, SUA)
Rocaltrol, caps. 0.25mcg, 50mcg (Hoffman La Roche, Elvetia)

Colecalciferol

Vigantol Oil, sol. int. 0.5 mg(20.000 u.i.)/ml (Merck, Germania)
Vigantoletten -500, -100, compr. 0.0125 mg (500 u.i.), 0.025 mg (1000 u.i.) (Merck, Germania)
Vitamina D_3 Hidrosolubila (Sicomed, România), sol. buv. 600.000 u.i/ml ; sol. inj. 200.000 u.i./ml, 600.000u.i./2ml. (Sicomed, România)

Combinaţii de vitamina A şi vitamina D

Ulei de peste Vit. A +D, caps. gelat. 0.30g ulei de peste, 330 u.i. vit. A, 1000 u.i. vit. D_2 (Biofarm, România)
Vitamina A + D_2, drajeuri 3000 u.i. vit A si 1000 u.i. vit D_2 (Sicomed, România)
Vitamina A + D_2 - caps. gelat. 2750 u.i. vit A şi 550 u.i. vit. D_2 ; sol buv. 10ml 300.000 u.i. (30.000u.i/ml) vit A si 150.000 u.i (15.000u.i./ml) vit.D_2; sol. buv. 3ml 35.000u.i. vit. A si 30.000 vitD_2 (Biofarm, România)

Vitamina E

Tocoferol

Sant-E-Gal, draj. 150mg (ICN- Galenika, Yugoslavia)
Sicovit E, caps. 100mg (Sicomed, România)
Vitamina E, caps. gelat. 100mg (Pharco, Egipt)

Vitamina E Forte, caps. gelat. 100mg (Biofarm, România)
Vitamina E, sol. inj. 30mg/ml (Sicomed, România)

Vitamina K

Fitomenadiona
Fitomenadiona, sol. inj. 10mg/ml (Terapia, România)

VITAMINE HIDROSOLUBILE

Vitamina C

Acid ascorbic
Ascovit 60, 100, 200, compr. 60 mg; compr. 100mg; compr. 200 mg (Europharm, România)
Cebion, compr. eff. 1 g (Merck, Germania)
Cevitil, compr. eff. 1 g (EIPICO, Egipt)
Redoxon, compr. eff. 1g; compr. mast. 200 mg; sol. int. 20%; sol. inj. 500 mg/5ml; sol. inj. 1g/5 ml (Roche, Elveţia)
Upsa C, compr. eff. 1 g (Bristol-Myers Squibb, Franţa)
Upsavit Vitamin C, compr. mast. 500 mg (UPSA, Franţa)
Vitamina C, compr. mast. 250; compr. mast. 500 mg (Pharmex, România)
Vitamina C, compr. 200 mg; sol. inj. 500 mg/5ml (Sicomed, România)
Vitamine C, compr. mast. 250, 500 mg (Stanley Pharma, Canada)
Vitamine C, compr. eff. 1 g (Upsa, Franţa)

Acid folic

Acid folic
Acifol, compr. 5 mg (Sicomed, România)

Vitamina PP (acid nicotinic, nicotinamida)

Acid nicotinic
Acid nicotinic, compr. 100 mg (Sicomed, România)
Vitamina PP, sol. inj. 100 mg/2ml (Sicomed, România)

Vitamina B_{12}

Ciancobalamina
Vitamina B_{12}, sol. inj. 50, 1000 µg/1ml (Sicomed, România)

Vitamina B_5

Pantotenat de calciu
Pantotenat de calciu, compr. pentru supt 120 mg; sol. inj. 500 mg/5ml (Sicomed, România)

Vitamina B_6

Piridoxina
Vitamina B_6, compr. 250 mg; sol.inj. 50 mg/2ml; sol. inj. 250 mg/5ml (Sicomed, România)
Vitamina B_6, sol. inj. 50 mg/2ml; sol. inj. 250 mg/5ml (Terapia, România)

Vitamina B_2

Riboflavina
Riboflavin fosfat, sol.inj. 10 mg/2ml (Sicomed, România)

Vitamina B_1

Tiamina
Sicovit B_1, compr. 10 mg; sol. inj. 10 mg/1ml; sol. inj. 25 mg/1ml; sol. inj. 100 mg/2ml (Sicomed, România)

Acid ascorbic în combinaţii

Cebion plus calciu, compr. eff. Vit.C 150 mg, Calciu 500 mg (Merck, Germania)
Rovital C, compr. eff. Vit.C 75 mg, Vit. E 12 mg(Omega, România)

Vitamine B în combinaţii

Milgamma N, caps. Benfotiamină 40 mg, Piridoxină 90 mg, Ciancobalamină 250 mcg (Worwag, Germania)
Milgamma N, sol. inj. Tiamină 100 mg, Piridoxină 100 mg, Ciancobalamină 1 mg, Lidocaină 20 mg, (Worwag, Germania)
Beviplex, drajeuri Tiamină 4 mg, Riboflavină 5 mg, Piridoxină 2 mg, Ciancobalamină 1 µg, Pantotenat de calciu 5 mg, Nicotinamidă 25 mg (Galenika, Yugoslavia)
Vitamina B-complex, sirop Vitamina B1 5 mg, Vitamina B 2 2 mg, Vitamina B 6 2 mg, Nicotinamida 20 mg, Pantenol 3 mg (E.I.P.I.C.O., Egipt)
Pikovit, sirop Vitamina A 900 u.i., Vitamina D3 100 u.i., Vitamina B1 1mg, Vitamina B2 1 mg, Vitamina B6 0,6 mg, Vitamina B12 1 mcg, Vitamina C 50 mg, Nicotinamida 5 mg, Pantotenol 2 mg (KRKA, Slovenia)
Polivitaminizant S, caps. Vit. A 1,55 mg, Vit. B1 1,5 mg, Vit. B2 1,5 mg, Vit. B6 5 mg, Vit. B12 0,005 mg, Vit. C 60 mg, Vit. D2 0,04 mg, Vit. E 30 mg, Vit. PP 18 mg (Terapia, România)
Berocca, compr. eff. Vit. B1 15 mg, Vit. B2 15 mg, Vit. B6 10 mg, Vit. B12 10 mcg, Vit. C 1 g, Biotină 150 mcg, Pantotenat de calciu 25 mg, Nicotinamidă 50 mg, Calciu 125 mg (Roche, Elveţia)

XIV. SISTEMUL IMUNITAR. IMUNOFARMACOLOGIE

IMUNOSUPRESIVE

Imunosupresoare

Azatioprina
Imuran, compr. film. 50 mg (Glaxo Wellcome, U.K.)

Basiliximab
Simulect, pulb. perf. 20 mg (Novartis, Franţa)

Ciclosporina
Sandimmun Neoral, caps. moi 25 mg; caps. moi 50 mg; sol. orală 100 mg/ml (Novartis, Elveţia)

Daclizumab
Zenapax, conc. pt. sol. perf. 5 mg/ml – 5 ml (Hoffmann La Roche, U.K.)

Etanercept
Enbrel, pulb. inj. 25 mg (Wyeth Lederle Pharma, Germania)

Imunoglobuline
Beriglobin P, f. 2 ml proteină umană 160 mg, Ig minim 95% Ac. antivirus hepatitic A (Aventis Behring GmbH)
Berirap P, f. 5 ml Ig. Umană, Ac antirabici (Aventis Behring GmbH)
Endobulin S/D, fl. cu pudră şi solvent (Baxter A.G.)
Gamma venin P, f. 1 ml Ig umană (Aventis Behring GmbH, Germania)
Immunoglobulin i.v., fl 6 g pulv. şi fl. solv. 200 ml ; fl. 3 g pulv. şi fl. solv. 100 ml ; fl. 1 g pulv.şi fl. solv. 33 ml ; fl. 0,5 g pulv. şi fl. solv. 16,5 ml (Biochemie)
Rhesogamma P, f. 1,5 ml Ig umană 100 – 170 mg, cu 95% Ac anti-Rho(D), (Aventis Behring GmbH, Germania)
Tetagam P, f. 1 ml Ig umană cu Ac antitoxină tetanică (Aventis Behring Gmb H, Germania)
Venimmun N, f. 1 ml Ig umană (IgG 80%, IgA 12%, IgM 8%) (Aventis Behring Gmb H, Germania)

Infliximab
Remicade, pulb. pt. sol. perf. 100 mg (Schering Plough, Elveţia)

Leflunomida
Arava, compr. film. 10 mg; compr. film. 20 mg; compr. film. 100 mg (Avensis Pharma, Germania)

Micofenolat
Cellcept, caps. 250 mg; compr. film. 500 mg; pulb. pt. susp. Orală 1 g/5 ml; pulb. conc. pt. sol. perf. 500 mg (Hoffmann La Roche, Elveţia)

Sirolimus
Rapamune, compr. film. 1 mg; sol. orală 1 mg/ml (Wyeth Lederle Pharma, Germania)

Tacrolimus
Prograf, caps. 1 mg; caps. 5 mg; conc. pt. sol. perf. 5 mg/ml (Fujisawa, Germania)

IMUNOSTIMULANTE

Interferoni

Interferon beta 1a
Avonex, pulb. liof. pt. sol. inj. 30 mcg (Genesis Pharma, Grecia)
Rebif, sol. inj. 22 mcg/0,5 ml; sol. inj. 44 mcg/0,5 ml (Serono Europe, U.K.)

Interferon beta 1b
Betaferon, pulb. liof. pt. sol. inj. 250 mcg (8 mil. U.I.)/ml (Schering AG, Germania)

Interferon alfacon-1
Infergen, sol. inj. 9 mcg/0,3 ml (Yamanouchi Europe, Olanda)

Peginterferon alfa 2a
Pegasys, 135 şi 180 μg, seringă preumplută (Roche Registration Ltd, U.K.)

Peginterferon alfa 2b
Pegintron, pulb. + solv. 50 mcg/0,5 ml; pulb. + solv. 80 mcg/0,5 ml; pulb. + solv. 100 mcg/0,5 ml; pulb. + solv. 1200 mcg/0,5 ml; pulb. + solv. 150 mcg/0,5 ml (Schering Plough, Belgia)

Imunomodulatori
Aerodin f 5 ml cu suspensie nazală pt. aerosoli, *Bronhodin* f 1 ml sol nediluată, diluat 1/100, 1/1000, 1/10.000 pt. inj. s.c., *Cantastim* f. 1 ml pt. inj., *Imunostimulent BCG lichid* fl cu 5 ml cu 0,5 ml imunostimulent BCG lichid, Imunostimulent BCG liofilizat f. 5 ml cu 75 mg, *Orostim* caps. Operculate cu 15 mg, *Polidin* f. cu 2 ml (Institutul Cantacuzino România)

Thymostimulimus
TP-1 Serono, pulb. liofilizată pt sol. inj. 1 fl. cu 10, 25, 50 mg thymostimulină (Serono, Italia)

Seruri terapetice
Ser anticărbunos activ, f.20 ml, *Ser antidifteric purificat şi concentrat* f. 20 ml, *Ser antigangrenos polivalent purificat şi concentrat* f. 50 ml, *Ser antiperfringens purificat şi concentrat* f. 50 ml, *Ser antirabic purificat şi concentrat* f. 1 ml şi 2 ml cu 500 U.I./fiolă, f. de 5 ml cu 1500 U.I./fiolă, *Ser antitetanic purificat şi concentrat* f. 1, 2 ml cu 1500 U .I./fiolă, f. de 10 ml cu 20.000 U.I./fiolă (Institutul Cantacuzino România)

Alte imunomodulatoare

Glatiramer acetat
Copaxone, pulb. liof. pt. sol. inj. (Teva, Israel)

Plante (Viscum album)
Iscador M, sol. inj. (Weleda, Germania)
Isorel-A, sol. inj. 60 mg/ml – 1 ml (Novipharm, Austria)

Produse biologice
Oncotide, pulb. liof. (Organon, Olanda)

XV. ANTINEOPLAZICE

AGENȚI ALCHILANȚI

Derivați de azot mustar

Ciclofosfamida

Endoxan, draj. 50 mg (Baxter Oncology, Germania)
Endoxan, pulb. pt. sol. perf./inj. intravenoasă 200 mg; pulb. pt. sol. perf./inj. intravenoasă 500 mg; pulb. pt. sol. perf./inj. intravenoasă 1 g (Sindan, România)
Endoxan-Asta, pulb. pt. sol. perf. 200 mg; pulb. pt. sol. perf. 500 mg; pulb. pt. sol. perf. 1 g (Baxter Oncolgy, Germania)
Sinfosfamida, liof. pt. sol. parent. 200 mg (Sindan, România)

Clorambucil

*Leukeran,*compr. 2 mg; compr. 5 mg (Glaxo Wellcome, U.K.)

Ifosfamida

Haloxan, pulb. pt. sol. inj. 200 mg; pulb. pt. sol. inj. 500 mg; pulb. pt. sol. inj. 1 g; pulb. pt. sol. inj. 2 g (Baxter Oncolgy, Germania)

Melfalan

Alkeran, copmr. film. 2 mg (Glaxo Wellcome, U.K.)

Alchil-sulfone

Busulfan

Myleran, compr. 2 mg (Glaxo Wellcome, U.K.)

Etilenimine

Thiotepa

Thiotepa "Lederle", pulb. liof. pt. sol. inj. 15 mg (Wyeth Lederle, Austria)

Nitrosouree

Lomustin

Nipalkin, caps. 20 mg (Sindan, România)

Fotemustin

Mustophoran, pulb. liof. pt. sol. inj. 200 mg (Lab. Servier, Franța)

Alți agenți alchilanți

Dacarbazina

Daltrizen, pulb pt. sol. perf. 100 mg; pulb pt. sol. perf. 200 mg (Sindan, România)
Dacarbazin Lachema, liof. pt. sol. inj. 100 mg; liof. pt. sol. inj. 200 mg (Lachema, Cehia)

Temozolomid

Temodal, caps. 5 mg; caps. 20 mg; caps. 100 mg; caps. 250 mg (Schering Pluogh, Belgia)

ANTIMETABOLIȚI

Analogi ai acidului folic

Metotrexat

Abitrexate, sol. inj. 25 mg/ml – 2 ml; sol. inj. 25 mg/ml – 20 ml (Abic, Israel)
Antifolan, compr. 2,5 mg; pulb. pt. sol. inj./perf. 50 mg (Sindan, România)

Methotrexat "Lederle", compr. 2,5 mg; compr. 10 mg; sol. inj. 25 mg/ml – 1 ml; sol. inj. 25 mg/ml – 2 ml; sol. inj. 25 mg/ml – 20 ml; sol. inj. 25 mg/ml – 40 ml; sol. inj. 25 mg/ml – 200 ml (Wyeth Lederle, Austria)
Methotrexat Ebewe, conc. pt. sol. perf. 5 mg/ml – 1 ml; conc. pt. sol. perf. 10 mg/ml – 1 ml; conc. pt. sol. perf. 10 mg/ml – 5 ml; conc. pt. sol. perf. 100 mg/ml – 5 ml; conc. pt. sol. perf. 100 mg/ml – 10 ml; conc. pt. sol. perf. 100 mg/ml – 50 ml; (Ebewe, Austria)

Analogi ai bazelor purinice

Cladribina

Litak, sol. parent. 2 mg/ml – 5 ml (Lipomed, Elveția)

Fludarabina

Fludara, compr. film. 10 mg; pulb. liof. 50 mg (Schering AG, Germania)

Mercaptopurina

Puri-Nethol, compr. 50 mg (Glaxo Wellcome, U.K.)

Tioguanina

Lanvis, compr. 40 mg (Glaxo Wellcome, U.K.)

Analogi ai bazelor pirimidinice

Citarabina

Alexan, sol. parent. 20 mg/ml – 2 ml; sol. parent. 20 mg/ml – 5 ml (Ebewe, Germania)
Cytostar, liof. pt. sol. inj. 100 mg; liof. pt. sol. inj. 500 mg; liof. pt. sol. inj. 1 g (Pharmacia&Upjohn, Belgia)

Capecitabina

Xeloda, compr. film. 150 mg; compr. film. 500 mg (Roche Registration, U.K.)

Fluorouracil

Fluroblastin, sol. inj. i.v. 50 mg/ml – 5 ml;sol. inv. i.v. 50 mg/ml – 20 ml; sol. inj. i.v. 500 mg/10 ml (Sindan, România)
5-Fluorouracil "Ebewe", sol. perf. 50 mg/ml – 5 ml; sol. perf. 50 mg/ml – 10 ml; sol. perf. 50 mg/ml – 20 ml; sol. perf. 50 mg/ml – 100 ml (Ebewe, Germania)
5 Fu "Lederle", sol. perf. 50 mg/ml – 5 ml; sol. perf. 50 mg/ml – 10 ml; sol. perf. 50 mg/ml – 20 ml (Wyeth Lederle, Austria)

ALCALOIZI DIN PLANTE ŞI ALTE PRODUSE NATURALE

Alcaloizi din Vinca şi analogi

Vinblastina

Cytoblastin, sol. inj. 1 mg/ml – 10 ml (Cipla, India)
Velbe, pulb. pt. sol. inj. 10 mg (Eli Lilly, Franța)

Vincristina

Citomid, liof. pt. sol. inj. 1 mg (Lemery, Mexic)
Oncovin, pulb. pt. sol. inj. 1 mg (Eli Lilly, S.U.A.)
Sindovin, pulb. pt. sol. inj./perf. i.v. 1 mg (Sindan, România)

Vindesina

Eldisine, pulb. pt. sol. inj. 5 mg (Eli Lilly, Franța)

Vinorelbin

Navelbine, sol. inj. 10 mg/ml – 1 ml (Pierre Fabre, Franța)

Derivați de podofilotoxina

Etoposid

Etoposid Ebewe, conc. pt. sol. perf. 20 mg/ml – 2,5 ml; conc. pt. sol. perf. 20 mg/ml – 5 ml; conc. pt. sol. perf. 20 mg/ml – 10 ml (Ebewe, Germania)

Etoposide, conc. pt. sol. perf. 20 mg/ml – 5 ml; conc. pt. sol. perf. 20 mg/ml – 25 ml (Pharmacia&Upjohn, Belgia)
Etoposide Pierre Fabre, conc. pt. sol. perf. 100 mg/5 ml (Lab. Pierre Fabre, Franţa)
Sintopozid, conc. pt. sol. perf. i.v. 100 mg/5 ml (Sindan, România)
Vepesid, caps. moi 50 mg; caps. moi 100 mg (Bristol-Myers Squibb, Italia)

Taxani

Docetaxel

Taxotere, conc. pt. sol. perf. 40 mg/ml – 0,5 ml; conc. pt. sol. perf. 40 mg/ml – 2 ml (Sindan, România)
Taxotere, conc. pt. sol. perf. 40 mg/ml – 0,5 ml; conc. pt. sol. perf. 40 mg/ml – 2 ml (Avensis Pharma, Franţa)

Paclitaxel

Paxene, conc. pt. sol. perf. 6 mg/ml – 60 ml; conc. pt. sol. perf. 6 mg/ml – 25 ml; conc. pt. sol. perf. 6 mg/ml – 15,7 ml; conc. pt. sol. perf. 6 mg/ml – 5 ml (Ivax, Cehia)
Sindaxel, conc. pt. sol. perf. i.v. 6 mg/ml – 5 ml; conc. pt. sol. perf. i.v. 6 mg/ml - 43,33 ml; conc. pt. sol. perf. i.v. 6 mg/ml - 16,67 ml (Sindan, România)
Taxol, conc. pt. sol. perf. 6 mg/ml – 5 ml (Bristol-Myers Squibb, România)

ANTIBIOTICE CITOTOXICE ŞI SUBSTANŢE ÎNRUDITE

Actinomicete

Dactinomicina

Cosmegen, liof. pt. sol. inj. 0,5 mg (Merck Sharp&Dohme, Elveţia)

Antracicline şi substanţe înrudite

Daunorubicina

Daunoblastina, pulb. pt. sol. inj. 20 mg (Pharmacia&Upjohn, Italia)

Doxorubicina

Adriblastina, sol. inj. 2 mg/ml – 5 ml; sol. inj. 2 mg/ml – 25 ml; liof. pt. sol. inj. 10 mg; liof. pt. sol. inj. 50 mg (Pharmacia&Upjohn, Italia)
Adriblastina, liof. pt. sol. perf. 10 mg; liof. pt. sol. perf. 50 mg (Sindan, România)
Caelix, conc. pt. sol. perf. 2 mg/ml – 10 ml; conc. pt. sol. perf. 2 mg/ml – 25 ml (Schering Plough, Belgia)
Doxolem, conc. pt. sol. inj. 10 mg; conc. pt. sol. inj. 50 mg (Lemery, Mexic)
Doxorubicin "Ebewe", conc. pt. sol. perf. 10 mg; conc. pt. sol. perf. 50 mg (Ebewe, Germania)
Doxorubicin Teva, liof. pt. sol. inj. 10 mg (Teva, Israel)
Sindroxocin, liof. pt. sol. perf. 10 mg; liof. pt. sol. perf. 50 mg (Sindan, România)

Epirubicina

Episindan, pulb. pt. sol. perf. 50 mg; liof. pt. sol. perf. 50 mg (Sindan, România)
Farmorubicin, sol. inj. 2 mg/ml – 5 ml; sol. inj. 2 mg/ml – 25 ml; pulb. pt. sol. inj. 10 mg; pulb. pt. sol. inj. 50 mg; liof. pt. sol. inj. 10 mg; liof. pt. sol. inj. 50 mg (Pharmacia&Upjohn, Italia)

Idarubicina

Zavedos, caps. 5 mg; caps. 10 mg; caps. 25 mg; pulb. liof. pt. sol. inj. 5 mg; pulb. liof. pt. sol. inj. 10 mg (Pharmacia&Upjohn, Italia)
Zavedos, pulb. liof. 5 mg; pulb. liof. 10 mg (Sindan, România)

Mitoxantron

Genefadrone, conc. pt. sol. perf. 2 mg/ml – 10 ml (Genepharm, Grecia)
Novantrone, sol. perf. 2 mg/ml – 5 ml; sol. perf. 2 mg/ml – 10 ml; sol. perf. 2 mg/ml – 12,5 ml; sol. perf. 2 mg/ml – 15 ml (Wyeth Lederle, Austria)
Onkotrone, conc. pt. sol. inj. 2 mg/ml – 5 ml; conc. pt. sol. inj. 2 mg/ml – 10 ml; conc. pt. sol. inj. 2 mg/ml – 12,5 ml; conc. pt. sol. inj. 2 mg/ml – 15 ml (Baxter Oncology, Germania)

Alte antibiotice citotoxice

Bleomicina

Bleocin, pulb. liof. 15 mg (Nippon Kayaku, Japonia)

Mitomicina

Mutamycin, pulb. liof. pt. sol. inj. 5 mg; pulb. liof. pt. sol. inj. 20 mg; pulb. liof. pt. sol. inj. 40 mg (Bristol-Myers Squibb, S.U.A.)

ANTICORPI MONOCLONALI

Rituximab

Mabthera, conc. pt. sol. perf. 10 mg/ml – 10 ml; conc. pt. sol. perf. 10 mg/ml – 50 ml (Hoffmann La Roche, U.K.)

Trastuzumab

Herceptin, liof. conc. sol. perf. 150 mg (Roche Registration, U.K.)

INHIBITORI AI ADN-TOPO-ISOMERAZEI

Irinotecan

Campto, conc. pt. sol. perf. 20 mg/ml – 2 ml; conc. pt. sol. perf. 20 mg/ml – 5 ml (Rhone Poulenc Rorer, Franţa)

Topotecan

Hycamtin, pulb. pt. sol. inj. 1 mg; pulb. pt. sol. inj. 5 mg (SmithKline Beecham, U.K.)

ALTE ANTINEOPLAZICE

Compuşi ai platinei

Carboplatin

Carboplatin, conc. pt. sol. perf. 10 mg/ml – 15 ml; conc. pt. sol. perf. 10 mg/ml – 45 ml (Pharmacia&Upjohn, Australia)
Carboplatin "Ebewe", conc. pt. sol. perf. 10 mg/ml – 5 ml; conc. pt. sol. perf. 10 mg/ml – 15 ml (Ebewe, Austria)
Carboplatin Sindan, conc. pt. sol. perf. 10 mg/ml – 5 ml; conc. pt. sol. perf. 10 mg/ml – 15 ml; conc. pt. sol. perf. 10 mg/ml – 45 ml; liof. pt. sol. perf. 50 mg; liof. pt. sol. perf. 150 mg; liof. pt. sol. perf. 450 mg (Sindan, România)
Cycloplatin, sol. inj. 10 mg/ml – 5 ml; sol. inj. 10 mg/ml – 15 ml; sol. inj. 10 mg/ml – 45 ml (Lachema, Cehia)

Cisplatin

Cisplatin Injectabil, conc. pt. sol. perf. 1 mg/ml – 10 ml; conc. pt. sol. perf. 1 mg/ml – 50 ml (Pharmacia&Upjohn, Australia)

Cisplamin, conc. pt. sol. perf. 0,5 mg/ml – 100 ml; pulb. liof. 10 mg; pulb. liof. 50 mg (Vianex, Grecia)
Cisplatin "Ebewe", conc. pt. sol. perf. 0,5 mg/ml – 20 ml; conc. pt. sol. perf. 0,5 mg/ml – 50 ml; conc. pt. sol. perf. 0,5 mg/ml – 100 ml (Ebewe, Austria)
Cisplatin Hexal, sol. perf. 50 mg/ml – 100 ml; sol. perf. 10 mg/ml – 20 ml (Hexal, Germania)
Sinplatin, pulb. liof. 10 mg; pulb. liof. 50 mg (Sindan, România)
Platamine, pulb. pt. sol. inj. 50 mg; pulb. pt. sol. inj. 100 mg (Pliva Lachema, Cehia)
Platidiam, conc. pt. sol. perf. 0,5 mg/ml – 20 ml; conc. pt. sol. perf. 0,5 mg/ml – 50 ml; conc. pt. sol. perf. 0,5 mg/ml – 100 ml (Pliva Lachema, Cehia)

Oxaliplatin
Eloxatin, pulb. pt. sol. perf. 5 mg/ml (Sanofi Winthrop, Franţa)

Metilhidrazine

Procarbazina
Natulan, caps. 50 mg (Hoffmann La Roche, Elveţia)

Alte antineoplazice

Estramustin
Estracyt, caps. 140 mg; pulb. pt. sol. inj. 300 mg (Pharmacia&Upjohn, Suedia)

Hidroxicarbamida
Hydrea, caps. 500 mg (Bristol-Myers Squibb, S.U.A.)
Hydroxicarbamide, caps. 500 mg (Pliva, Polonia)

Miltefosin
Miltex, sol. ext. 60 mg/ml (Asta Medica, Germania)

Tretinoin
Diamalin, drajeuri 25 mg (Sindan, România)

PRODUSE FOLOSITE ÎN TERAPIA FOTODINAMICĂ

Verteporfin
Visudyne, pulb. pt. sol. perf. 15 mg (Novartis Ophtalmics Europe, U.K.)

HORMONI ŞI SUBSTANŢE ÎNRUDITE

Progestative

Megestrol
Megace, compr. 160 mg; susp. orală 40 mg/ml (Bristol-Myers Squibb, S.U.A.)
Megesin, compr. 40 mg; compr. 160 mg (Sindan, România)

Medroxiprogesteron
Farlutal, compr. 500 mg (Pharmacia&Upjohn, Italia)

Analogi de gonadoreline

Leuprorelin
Lucrin Depot, liof. pt. sol. inj. 3,75 mg; liof. pt. sol. inj. 11,25 mg (Abbott, U.K.)

Goserelin
Zoladex, implant 3,6 mg; implant 10,8 mg (AstraZeneca, U.K.)

Triptorelin
Diphereline, pulb. pt. sol. inj. 0,1 mg (Ipsen Biotech, Franţa)
Diphereline, liof. pt. sol. inj. i.m. elib. prel. 3,75 mg; liof. pt. sol. inj. i.m. elib. prel. 11,25 mg (Beaufour Ipsen, Franţa)

ANTAGONIŞTI HORMONALI

Antiestrogeni

Tamoxifen
Nolvadex, compr. 10 mg (AstraZeneca, U.K.)
Tamoneprin, compr. 10 mg (Sindan, România)
Tamoxifen, compr. 10 mg; compr. film. 10 mg (Hexal AG, Germania)

Toremifen
Fareston, compr. 60 mg (Orion&Schering Plough, S.U.A.)

Antiandrogeni

Bicalutamid
Casodex, compr. film. 50 mg; compr. film. 150 mg (AstraZeneca, U.K.)

Flutamid
Flucinom, compr. 250 mg (Schering Plough, Elveţia)
Flutamida, compr. 250 mg (Sindan, România)
Flutan, compr. 250 mg (Medochemie, Cipru)

Inhibitori enzimatici

Aminoglutetimid
Rogluten, compr. 250 mg (Sindan, România)

Anastrozol
Arimidex, compr. film. 1 mg (AstraZeneca, U.K.)

Exemestan
Aromasin, drajeuri 25 mg (Pharmacia&Upjohn, Italia)

Formestan
Lentaron Depot, pulb. pt. sol. inj. 250 mg (Novartis, Elveţia)

Letrozol
Femara, compr. film. 2,5 mg (Novartis, Elveţia)

XVI. CHIMIOTERAPIA ANTIVIRALĂ

Agenti antivirusuri herpes simplex, varicelo-zosterian

Aciclovir

Aciclovir, compr. 200 mg; cremă 5% (Armedica România)
Aciclovir, caps. 200 mg (Arena Group, România)
Aciclovir, compr. 200 mg (Terapia, România)
Aciclovir, compr. 200 mg; compr. 400 mg; cremă 5% (Egis Farmaceuticals, Ungaria)
Aciclovir, compr. disp. 200 mg (Ozone, U.K.)
Aciclovir, compr. 200 mg (Laropharm, România)
Cargosil, unguent oftalmic 3%, cremă 5% (Genefarm, Grecia)
Cevinolon, compr. 200 mg, cremă 5% (Bros, Grecia)
Euvirox, caps. 200 mg; cremă 5% (Europharm, România)
Herpesin, pulb. liof. 250 mg, cremă 5% (Lachema, Cehia)
Lovir, compr. disp. 200 mg; compr. disp. 400 mg; compr. disp. 800 mg; cremă 5% (Ranbaxy, India)
Medovir, pulb. pt. sol. perf. 250 mg (Medochemie, Cipru)
Virolex, compr. 200 mg; cremă 5%; pulb. pt. sol. inj. 250 mg; ung. oft. 3% (KRKA, Slovenia)
Zorox, compr. 200 mg; compr. 400 mg; cremă 5%; pulb. pt. sol. inj. 250 mg; ung. oft. 3% (F. Joh Kwizda, Austria)
Zovirax, compr. 200 mg; compr. 800 mg; cremă 5%; ung. oft. 3% (Glaxo Wellcome, U.K.)

Famciclovir

Famvir, compr. 250 mg şi compr. film. 500 mg (Novartis Pharma Ag – Elveţia)

Idoxuridin

Dendrid, sol. oftalmică 0,1% (Alcon, Belgia)

Penciclovir

Vectavir cream, cremă 1% (SmithKline Beecham, U.K.)

Valaciclovir

Valtrex compr. film. 500 mg (Glaxo Wellcome, U.K.)

Agenti antivirus citomegalic

Ganciclovir

Cymevene, caps. 250 mg; pulb. liof. pt. sol. perf. 500 mg. (F. Hoffmann - La Roche, Elveţia)

Agenţi antivirusuri gripale

Zanamivir

Relenza, pulb. liof. unidoză 5 mg pt. inhalare cu dispozitiv Diskhaler (Glaxo Wellcome, U.K.)

Amantadina

A-Parkin, compr. film. 100 mg (Dexxon, Israel)
Viregyt-K, caps. 100 mg (Egis, Ungaria)

Agenţi antivirus hepatitic B

Lamivudin

Epivir, sol. orală 10 mg/ml; compr. 150 mg (Glaxo Wellcome, U.K.)
Zeffix, sol. orală 5mg/ml, compr. film. 100 mg (Glaxo Wellcome, U.K.)

Ribavirin

Rebetol, caps. 200 mg (Schering Plough, Belgia)

Interferon alfa 2a

Roferon-A, sol. inj. 18M U.I./ml – 0,5 ml; sol. inj. 6M U.I./ml – 0,5 ml (Sindan, România)
Roferon-A, sol. inj. 18M U.I./ml – 1 ml; sol. inj. 3M U.I./ml – 0,5 ml; sol. inj. 4,5M U.I./ml – 0,5 ml; sol. inj. 6M U.I./ml – 0,5 ml; sol. inj. 18M U.I./ml – 0,5 ml; sol. inj. 18M U.I./0,6ml (Hoffmann La Roche, Elveţia)

Interferon alfa 2b

Intron-A, sol. inj. 6M U.I./ml – 3 ml; sol. inj. 10M U.I./ml – 2,5 ml; sol. inj. 15M U.I./ml – 1,2 ml; sol. inj. 25M U.I./ml – 1,2 ml; sol. inj. 50M U.I./ml – 1,2 ml; sol. inj. 10M U.I./ml – 1 ml; sol. inj. 10M U.I./ml – 0,5 ml; sol. inj. 6M U.I./ml – 0,5 ml (Schering Plough, Elveţia)
Intron-A kit, pulb. pt. sol. inj. 3 M U.I. (Schering Plough, S.U.A.)

Peginterferon alfa 2a

Pegasys, 135 şi 180 μg, seringă preumplută (Roche Registration Ltd, U.K.)

Peginterferon alfa 2b

Pegintron, pulb. + solv. 50 mcg/0,5 ml; pulb. + solv. 80 mcg/0,5 ml; pulb. + solv. 100 mcg/0,5 ml; pulb. + solv. 1200 mcg/0,5 ml; pulb. + solv. 150 mcg/0,5 ml (Schering Plough, Belgia)

Agenţi antivirus hepatitic C

Ribavirin

Rebetol, caps. 200 mg (Schering Plough, Belgia)

Interferon alfa 2a

Roferon-A, sol. inj. 18M U.I./ml – 0,5 ml; sol. inj. 6M U.I./ml – 0,5 ml (Sindan, România)
Roferon-A, sol. inj. 18M U.I./ml – 1 ml; sol. inj. 3M U.I./ml – 0,5 ml; sol. inj. 4,5M U.I./ml – 0,5 ml; sol. inj. 6M U.I./ml – 0,5 ml; sol. inj. 18M U.I./ml – 0,5 ml; sol. inj. 18M U.I./0,6ml (Hoffmann La Roche, Elveţia)

Interferon alfa 2b

Intron-A, sol. inj. 6M U.I./ml – 3 ml; sol. inj. 10M U.I./ml – 2,5 ml; sol. inj. 15M U.I./ml – 1,2 ml; sol. inj. 25M U.I./ml – 1,2 ml; sol. inj. 50M U.I./ml – 1,2 ml; sol. inj. 10M U.I./ml – 1 ml; sol. inj. 10M U.I./ml – 0,5 ml; sol. inj. 6M U.I./ml – 0,5 ml (Schering Plough, Elveţia)
Intron-A kit, pulb. pt. sol. inj. 3 M U.I. (Schering Plough, S.U.A.)

Peginterferon alfa 2a

Pegasys, 135 şi 180 μg, seringă preumplută (Roche Registration Ltd, U.K.)

Peginterferon alfa 2b

Pegintron, pulb. + solv. 50 mcg/0,5 ml; pulb. + solv. 80 mcg/0,5 ml; pulb. + solv. 100 mcg/0,5 ml; pulb. + solv. 1200 mcg/0,5 ml; pulb. + solv. 150 mcg/0,5 ml (Schering Plough, Belgia)

Agenți antivirus sincițial respirator

Ribavirin
Rebetol, caps. 200 mg (Schering Plough, Belgia)

Agenți antiretrovirusuri – anti HIV

Abacavir
Ziagen, compr. film. 300 mg; sol. orală 20 mg/ml (Glaxo Wellcome, U.K.)
Amprenavir
Agenerase, caps. moi 50 mg; caps. moi 150 mg; sol. orală 15 mg/ml (Glaxo Wellcome, U.K.)
Didanosin
Videx, compr. mast. 25 mg; compr. mast. 50 mg; compr. mast. 100 mg; compr. mast. 150 mg; pulb. tamponată pt. sol. orală100 mg; pulb. tamponată pt. sol. orală 167 mg; pulb. tamponată pt. sol. orală 250 mg; pulb. tamponată pt. sol. orală 375 mg(Bristol – Myers Squibb, Franța)
*Videx EC,*caps. gastrorez. 125 mg; caps. gastrorez 200 mg; caps. gastrorez. 250 mg; caps. gastrorez. 400 mg (Bristol – Myers Squibb, Franța)
Efavirenz
Stocrin, sol. orală 30mg/ml; caps. 50 mg; caps. 100 mg; caps. 200 mg (Merck Sharp& Dohme – Elveția)
Indinavir
Crixivan, caps. 100 mg; caps. 200 mg; caps. 333 mg și 400 mg (Merck Sharp& Dohme, Olanda)
Lamivudin
Epivir, sol. orală 10 mg/ml; compr. 150 mg (Glaxo Wellcome, U.K.)
Zeffix, sol. orală 5mg/ml, compr. film. 100 mg (Glaxo Wellcome, U.K.)
Nelfinavir
Viracept, compr. 250 mg; pulb. orală 50 mg/1g (F. Hoffmann – La Roche, Elveția)
Nevirapin
Viramune susp. orală 50 mg/5 ml, compr. 200 mg (Boehringer Ingelheim – Germania)
Ritonavir
Norvir, caps. gel. 100 mg; sol. orală 80 mg/ml (Abbott, U.K.)
Saquinavir
Fortovase, caps. 200 mg (Hoffmann la Roche, U.K.)
Invirase, caps. 200 mg (Roche Registration, U.K.)
Stavudin
Zerit, caps. 15 mg; caps 20 mg; caps. 30 mg; caps. 40 mg; pulb. pt. sol. orală 1 mg/ml (Bristol-Myers Squibb, U.K.)
Zalcitabin
Hivid, compr. film. 0,375 mg; compr. film. 0,750 mg (F. Hoffmann La Roche, Elveția)
Zidovudin
Novo-AZT, caps. 100 mg (Novopharm, Canada)
Retrovir, caps. 100 mg; sol. inj. 20 mg/ml; sirop 1% (Glaxo Wellcome, U.K.)

XVII. ANTIBIOTICE ŞI CHIMIOTERAPICE ANTIMICROBIENE

PENICILINE

PENICILINE NATURALE INJECTABILE

Benzilpenicilina
Penicilina G potasică, pulb. inj. 400.000 U.I; pulb. inj. 1.000.000 U.I.; pulb. inj. 5.000.000 (Antibiotice, România)
Penicilina G sodică, pulb. inj. 1.000.000 U.I.; pulb. inj. 5.000.000 U.I. (Antibiotice, România)
Procainbenzilpenicilina
Efitard, pulb. susp. inj. 400.000 U.I.; pulb. susp. inj. 800.000 U.I. (Antibiotice, România)
Fortified Procaine Peniciline, pulb. susp. inj. 3.000.000 U.I.; pulb. susp. inj. 4.000.000 U.I. (Antibiotice, România)
Benzatinbenzilpenicilina
Moldamin, pulb. susp. inj. 600.000 U.I.; pulb. susp. inj. 1.200.000 U.I.; pulb. susp. inj. 2.400.000 U.I. (Antibiotice, România)
Retarpen, , pulb. susp. inj. 600.000 U.I.; pulb. susp. inj. 1.200.000 U.I.; pulb. susp. inj. 2.400.000 U.I. (Biochemie, Austria)

PENICILINE NATURALE ORALE

Fenoximetilpenicilina
Cliacil, compr. film. 1.200.000 U.I.; pulb. susp. 300.000 U.I./5 ml (Hoehst Marion Roussel, Turcia)
Ospen, compr. film. 500.000 U.I.; compr. film. 1.000.000 U.I.; compr. film. 1.500.000 U.I.;gran. susp. 400.000 U.I./5 ml; sirop 400.000 U.I./5 ml (Biochemie, Austria)
Penhexal Saft, pulb. susp. 400.000 U.I./5 ml (Hexal, Germania)
Penicilina V, compr. 400.000 U.I.; compr. 1.000.000 U.I. (Antibiotice, România)
Penicilina V, compr. 400.000 U.I.; compr. 1.000.000 U.I. (Europharm, România)

PENICILINE DE SEMISINTEZĂ

Peniciline antistafilococice

Oxacilina
Oxacilina, caps. 250 mg (Sicomed, România)
Oxacilina, caps. 250 mg; caps. 500 mg; pulb. inj. 250 mg; pulb. inj. 500 mg; pulb. inj. 1 g (Antibiotice, România)
Oxacilina, caps. 250 mg; caps. 500 mg (Lek Pharmatech, România)
Oxacilina, pulb. inj. 500 mg; pulb. inj. 1 g (Pharmatech, România)
Oxacilina, caps. 250 mg; caps. 500 mg (Pharmex Rom Ind., România)

Oxacilina, caps. 250 mg (Europharm, România)
Oxacilina, caps. 250 mg; caps. 500 mg (Ozone, U.K.)
Oxacilina, caps. 250 mg (Rottapharm, România)
Oxalin, caps. 500 mg (Europharm, România)
Prostaphi'in, pulb. inj. 500 mg; pulb. inj. 1 g (Bristol-Myers Squibb, Italia)

Peniciline cu spectru larg

Ampicilina

Ampen, pulb. inj. 500 mg (Teva, Israel)
Ampicilina, caps. 250 mg; caps. 500 mg; pulb. inj. 250 mg; pulb. inj. 500 mg; pulb. inj. 1 g (Antibiotice, România)
Ampicilina, caps. 250 mg; caps. 500 mg (Sicomed, România)
Ampicilina, caps. 250 mg; pulb. inj. 250 mg; pulb. inj. 500 mg; pulb. inj. 1 g (Europharm, România)
Ampicilina, caps. 500 mg; pulb. susp. 125 mg/ 5 ml (Lek Pharmatech, România)
Ampicilina, pulb. inj. 500 mg; pulb. inj. 1 g (Pharmatech, România)
Ampicilina, caps. 250 mg; caps. 500 mg (Ozone, U.K.)
Ampicilina, pulb. pt. sol. inj. 250 mg; pulb. pt. sol. inj. 500 mg; pulb. pt. sol. inj. 1 g (Farmaco, Rep. Moldova)
Ampidar, caps. 250 mg (Dar Al Dawa, Iordania)
Ephicilin, caps. 500 mg (Europharm, România)
Epicocillin, caps. 250 mg; caps. 500 mg (E.I.P.I.C.O., Egipt)
Pamecil, pulb. inj. 250 mg; pulb. inj. 500 mg; pulb. inj. 1 g (Medochemie, Cipru)
Pentrexyl, pulb. inj. 500 mg; pulb. inj. 1 g (Bristol-Myers Squibb, Italia)
Standacilin, caps. 250 mg; caps. 500 mg; gran. susp. orală 125 mg/5 ml; gran. susp. orală 250 mg/5 ml; pulb. inj. 250 mg; pulb. inj. 500 mg; pulb. inj. 1 g (Biochemie, Austria)

Amoxicilina

Amoxicilina, caps. 250 mg; caps. 500 mg (Antibiotice, România)
Amoxicilina, caps. 250 mg; caps. 500 mg; pulb. susp. 125 mg/5 ml; pulb. susp. 250 mg/5 ml (Lek Pharmatech, România)
Amoxicilina, caps. 250 mg (Europharm, România)
Dispamox, compr. disp. 1 g (Lek Pharmatech, România)
Amoxicilina, caps. 250 mg; caps. 500 mg (Ozone, U.K.)
Duomox, compr. 125 mg; compr. 250g; compr. 500 mg; compr. 750 mg; compr. 1g (YamanouchiEurope, Olanda)
E-mox, caps. 500 mg; pulb. susp. 250 mg/5 ml (E.I.P.I.C.O., Egipt)
Ephamox, caps. 500 mg (Europharm, România)
Farconcil, pulb. susp. 100 mg/ml (Pharco, Egipt)
Izoltil, pulb. susp. 125 mg/5 ml (Help, Grecia)
Julphamox, pulb. susp. orală 125 mg/5 ml; pulb. susp. orală 250 mg/5 ml (Julphar, Emiratele Arabe)
Moxilen, caps. 500 mg; pulb. susp. 125 mg/5 ml; pulb. susp. 250 mg/5 ml (Medochemie, Cipru)
Ospamox, caps. 250 mg; compr. film. 500 mg; compr. film. 750 mg; compr. film. 1 g; gran. susp. 125 mg/5 ml; gran. susp. 250 mg/5 ml (Biochemie, Austria)

Peniciline active față de Pseudomonas

Carbenicilina

Carbenicilina, pulb. sol. inj. 1 g; pulb. sol. inj. 5 g (Antibiotice, România)

Piperacilina

Pipril, pulb. liof. 2 g; pulb. liof. 4 g (Wyeth Lederle Pharma, Austria)

Peniciline în combinații cu inhibitori de betalactamază

Ampicilină + sulbactam

Ampisid, pulb. inj. 250 mg + 125 mg; pulb. inj. 500 mg + 250 mg; pulb. inj. 1 g + 500 mg (Mustafa Nevzat, Turcia)
Unasyn, compr. 375 mg; flac. inj. 1 g + 500 mg; pulb. susp. 250 mg/5 ml (Pfizer, Turcia)

Amoxacilina + acid clavulanic

Amoklavin, compr. film. 625 mg; pulb. susp. 156,25 mg/5 ml; pulb. susp. 312,5 mg/5 ml (Deva Holding, Turcia)
Amoksiklav, compr. film. 625 mg; compr. film. 1 g; pulb. susp. 156,25 mg/5 ml; pulb. susp. 312,5 mg/5 ml; pulb. susp. 475 mg/5 ml; pulb. sol. inj. 600 mg; pulb. sol. inj. 1,2 g (Lek, Slovenia)
Augmentin, compr. film. 375 mg; compr. film. 625 mg; compr. 1 g; pulb. susp. 312,5 mg/5 ml; pulb. susp. 475 mg/5 ml; pulb. sol. i.v. 600 mg; pulb. sol. i.v. 1,2 g; pulb. sol. perf. i.v. 2,2 g (SmithKline Beecham, U.K.)
Bioclavid, pulb. susp. 156,25 mg/5 ml; pulb. susp. 312,5 mg/5 ml; compr. film. 625 mg (Biochemie, Austria)
Medoclav, compr. film. 375 mg; compr. film. 625 mg; pulb. susp. 156,25 mg/5 ml; pulb. susp. 312,5 mg/5 ml (Medochemie, Cipru)

Piperacilina + tazobactam

Tazocin, pulb. pt. sol. inj. 2 g + 250 mg; pulb. pt. sol. inj. 4 g + 500 mg (Wyeth Lederle Pharma, U.K.)

Ticarcilina + acid clavulanic

Timentin, pulb. inj. 1,6 g; pulb. inj. 3,2 g (SmithKline Beecham, U.K.)

CEFALOSPORINE

CEFALOSPORINE PARENTERALE

Generația I

Cefalotina

Cefalotina, pulb sol. inj. 1 g (Antibiotice, România)

Cefapirina

Cefatrexyl, pulb sol. inj. 1 g (Bristol – Myers Squibb, Italia)

Cefazolina

Cefazolin Biochemie, pulb. inj. 1 g; pulb. inj. 2 g (Biochemie, Austria)
Cefazolina, pulb. inj. 1 g (Europharm, România)
Kefzol, pulb. inj. 1 g (Eli Lilly, S.U.A.)
Lyzolin, pulb. sol. inj. 1 g (M/S Lyka Labs, India)

Generația a II-a

Cefamandol

Mandol, pulb. pt. sol. inj. 500 mg; pulb. pt. sol. inj. 1 g (Eli Lilly, S.U.A.)

Ceftizoxim

Cefizox, pulb. pt. sol. inj. 500 mg; pulb. pt. sol. inj. 1 g (Hikma, Iordania)

Cefonicid

Monocid, pulb. pt. sol. inj. 1 g (SmithKline Beecham, U.K.)

Cefuroxim

Axetine, pulb inj, 250 mg; pulb. inj. 750 mg; pulb. inj. 1,5 g (Medochemie, Cipru)
Cefuroxime Biochemie, pulb. pt. sol. parent. 750 mg; pulb. pt. sol. parent. 1,5 g (Biochemie, Austria)
Cefuroxime Panpharma, pulb. sol. inj. 750 mg; pulb. sol. perf. 1,5 g (Panpharma, Franța)
Lifurox, pulb. sol. inj. 750 mg; pulb. sol. inj. 1,5 g (Eli Lilly, Italia)
Maxil, pulb. pt.sol. inj. 750 mg; pulb. pt. sol. perf. 1,5 g (Hikma Pharmaceutica, Portugalia)
Velkfazolin, pulb. pt. sol. inj. 750 mg (Faran, Grecia)
Zilisten, pulb. pt. sol. inj. 750 mg (Demo, Grecia)
Zinacef, , pulb. pt.sol. inj. 750 mg; pulb. pt. sol. inj. 1,5 g (Glaxo Wellcome, Italia)

Generația a III-a

Cefotaxim

Cefantral, pulb. pt. sol. inj. 1 g (Lab. Lupin, India)
Cefotax, pulb. pt. sol. inj. 500 mg; pulb. pt. sol. inj. 1 g (E.I.P.I.C.O., Egipt)
Cefotaxim, pulb. pt. sol. inj. 1 g (Antibiotice, România)
Cefotaxime, pulb. pt. sol. inj. 1 g; pulb. pt. sol. inj. 1 g (Lek, Slovenia)
Claforan, pulb. pt. sol. inj. 500 mg; pulb. pt. sol. inj. 1 g (Patheon, U.K.)
Lyforan, pulb. pt. sol. inj. 1 g (M/S Lyka Labs, India)
Naspor, pulb. pt. sol. inj. 1 g (Genepharm, Grecia)
Sefotak, pulb. pt. sol. inj. 500 mg; pulb. pt. sol. inj. 1 g (Eczacibasi, Turcia)
Spirosine, pulb. pt. sol. inj. 1 g (Faran, Grecia)

Cefpiron

Cefrom, pulb. pt. sol. inj./perf. 1 g; pulb. pt. sol. inj./perf. 2 g (Lab. Avensis, Franța)

Ceftriaxona

Cefotrix, pulb. pt. sol. perf. 1 g (T3A Pharma Group, Egipt)
Ceftriaxon, pulb. pt.sol. inj. 250 mg; pulb. pt. sol. inj. 1 g (Antibiotice, România)
Ceftriaxone Biochemie, pulb. pt .sol. inj. 500 mg; pulb. pt. sol. inj. 1 g (Biochemie, Austria)
Lendacin, pulb. pt.sol. inj. 250 mg; pulb. pt. sol. inj. 1 g (Lek, Slovenia)
Nevaskon, pulb. pt.sol. inj. 500 mg; pulb. pt.sol. inj. 1 g (Mustafa Nevzat Ilac, Turcia)
Novosef, pulb. pt.sol. inj. 500 mg; pulb. pt.sol. inj. 1 g (Eczacibasi, Turcia)
Oframax, pulb. pt.sol. inj. 250 mg; pulb. pt.sol. inj. i. 1 g (Ranbaxy, India)
Racexon, pulb. pt.sol. inj. 1 g (Glaxo SmithKline, România)
Rocephin, pulb. pt.sol. inj. 500 mg; pulb. pt.sol. inj. i.m. 1 g; pulb. pt.sol. inj. i.v. 1 g; pulb. pt. sol. perf. 2 g (Hoffmann LA Roche, Elveția)
Samixon, pulb. pt.sol. inj. 500 mg (Hikma, Iordania)

Ceftazidima

Cefort, pulb. pt. sol. inj. 500 mg; pulb. pt. sol. inj. 1 g (Antibiotice, România)
Ceftidin, pulb. pt. sol. inj. 1 g (M/S Lyka Labs, India)
Cetazime, pulb. pt. sol. inj. 500 mg; pulb. pt. sol. inj. 1 g (T3A Pharma Group, Egipt)
Fortum, pulb. pt. sol. inj. 500 mg; pulb. pt. sol. inj. 1 g (Glaxo Wellcome, U.K.)
Kefadim, pulb. pt. sol. inj. 500 mg; pulb. pt. sol. inj. 1 g; pulb. pt. sol. inj. 2 g (Eli Lilly, Spania)

Cefoperazona

Cefobid, pulb. pt. sol. inj. 1 g; pulb. pt. sol. inj./perf. 2 g (Pfizer, Turcia)
Cefozon, pulb. pt. sol. inj. 500 mg; pulb. pt. sol. inj. 1 g (E.I.P.I.C.O., Egipt)
Lyozone, pulb. pt. sol. inj. 1 g (M/S Lyka Labs, India)
Medocef, pulb. pt. sol. inj. 1 g; pulb. pt. sol. inj. 2 g (Medochemie, Cipru)

Generația a IV-a

Cefepima

Maxipime, pulb. pt. sol. inj. 500 mg; pulb. pt. sol. inj. 1 g (Bristol – Myers Squibb, Italia)

CEFALOSPORINE ORALE

Generația I

Cefalexina

Cefalexin, caps. 250 mg; caps. 500 mg; pulb. susp. 125 mg/5 ml; pulb. susp. 250 mg/5 ml; pulb. susp. 375 mg/5 ml (Lek Pharmatech, România)
Cefalexin, caps. 250 mg; caps. 500 mg (Antibiotice, România)
Cephalexin, caps. 250 mg (Europharm, România)
Cephalin, caps 500 mg (Europharm, România)
Keflex, caps. 250 mg; caps. 500 mg; gran. susp. 125 mg/5 ml; gran. susp. 250 mg/5 ml; pulb. susp. 100 mg/ml (Eli Lilly, Spania)
Keforal, compr. film. 1 g (Eli Lilly, Italia)
Oracef, caps. 250 mg; caps. 500 mg (KRKA, Slovenia)
Ospexin, caps. 250 mg; compr. film. 500 mg; compr. film. 1 g; gran. pt. susp. orală 125 mg/5 ml; gran. pt. susp. orală 250 mg/5 ml (Biochemie, Austria)

Cefadroxil

Biodroxil, caps. 500 mg; compr. film. 1 g; gran. susp. 125 mg/5 ml; gran. susp. 250 mg/5 ml; gran. susp. 500 mg/5 ml (Biochemie, Austria)
Cedrox, pulb. susp. 250 mg/5 ml (Hikma, Iordania)
Cefadroxil, caps. 250 mg; caps. 500 mg (Antibiotica, România)
Cexyl, caps. 250 mg; caps. 500 mg; pulb. susp. 125 mg/5 ml; pulb. susp. 250 mg/5 ml; pulb. susp. 500 mg/5 ml (Lek Pharmatech, România)
Duracef, caps. 250 mg; caps. 500 mg; compr. disp. 1 g; pulb. susp. 125 mg/5 ml; pulb. susp. 250 mg/5 ml (Bristol – Myers Squibb, Italia)
Odoxil, compr 250 mg; pulb. susp. 125 mg/5 ml (Lab. Lupin, India)

Generația a II-a

Cefaclor

Cec, pulb. susp. 125 mg/5 ml; pulb. susp. 250 mg/5 ml (Hexal AG, Germania)
Ceclodyne, caps. 250 mg; caps. 500 mg; pulb. pt. susp. orală 125 mg/5 ml; pulb. pt. susp. orală 250 mg/5 ml; pulb. susp. 375 mg/5 ml (Lek Pharmatech, România)
Ceclor, caps. 250 mg; caps. 500 mg; compr. elib. prel. 375 mg; compr. elib. prel. 500 mg; compr. elib. prel. 750 mg; pulb. susp. 125 mg/5 ml; pulb. susp. 250 mg/5 ml; pulb. susp. 50 mg/ml (Eli Lilly, Italia)
Cefaclor, caps. 250 mg; caps. 500 mg (Antibiotice, România)
Cefaclor, caps. 250 mg (Europharm, România)
Cefaclor, caps. 250 mg; caps. 500 mg; compr. elib. prel. 375 mg; compr. elib. prel. 750 mg (Ozone, U.K.)
Cefaclor, caps. 250 mg; caps. 500 mg; compr. elib. prel. 375 mg; compr. elib. prel. 750 mg (Ranbaxy, India)
Cefaclor Biochemie, caps. 250 mg; caps. 500 mg; gran. pt. susp. orală 125 mg/5 ml; gran. pt. susp. orală 250 mg/5 ml (Biochemie, Austria)
Cefaklor, pulb. susp. 125 mg/5 ml; pulb. susp. 250 mg/5 ml (Hemofarm, Yugoslavia)
Cloracef, caps. 250 mg; caps. 500 mg; pulb. susp. 125 mg/5 ml; pulb. susp. 250 mg/5 ml (Dar Al Dawa, Iordania)
Medoclor, caps. 250 mg; caps. 500 mg (Medochemie, Cipru)
Vercef, caps. 250 mg; caps. 500 mg; compr. elib. prel. 375 mg; compr. elib. prel. 750 mg (Ranbaxy, India)

Cefalosporine orale "noi"

Ceftibuten

Cedax, caps. 400 mg; pulb. susp. 36 mg/ml (Schering Plough, S.U.A.)

Cefuroxim axetil

Axycef, compr. acoperite 125 mg; compr. acoperite 250 mg; compr. acoperite 500 mg; pulb. pt. sol. orală 125 mg/5 ml (Pancef Pharma, Germania)
Cefuroxim, caps. 250 mg (Europharm, România)
Zinnat, compr. film. 125 mg; compr. film. 250 mg; compr. film. 500 mg (Glaxo Wellcome, Italia)
Zinnat, gran. susp. orală 125 mg/5 ml (Glaxo Wellcome, U.K.)

Cefprozil

Cefzil, compr. film. 250 mg; compr. film. 500 mg; pulb. susp. orală 125 mg/5 ml; pulb. susp. orală 125 mg/5 ml (Bristol-Myers Squibb, Italia)

CARBAPENEME

Meropenem

Meronem, pulb. . pt. sol. inj. 500 mg; pulb. pt. sol. inj. 1 g (AstraZeneca, U.K.)
Meropenem, pulb. pt. sol. inj. 500 mg; pulb. pt. sol. inj. 1 g (ICI Zeneca, U.K.)

Imipenem + cilastatin

Tienam, pulb. pt. sol. inj. (Merck Sharp&Dohme, Elveția)

MACROLIDE

Generația I

Eritromicina

Eritro, caps. 200 mg; compr. 200 mg; pulb. susp. 125 mg/5 ml; pulb. susp.200 mg/5 ml (Lek Pharmatech, România)
Eritromicina, compr. 200 mg (AC Helcor, România)
Eritromicina, compr. 200 mg (Antibiotice, România)
Eritromicina, compr. 200 mg (Europharm, România)
Eryc, caps. 125 mg (Biogal, Ungaria)
Eryhexal, pulb. susp. 200 mg/5 ml (Hexal AG, Germania)
Erythrodar, compr. film. 250 mg (Dar Al Dawa, Iordania)
Erythromycin Rivo, pulb. pt. susp.orală 125 mg/5 ml (Rivopharm, Elveția)
Erytro-Teva, pulb. pt. susp.orală 200 mg/5 ml; pulb. pt. susp.orală 400 mg/5 ml (Teva, Israel)
Ilosone, susp. orală 125 mg/5 ml; susp. orală 250 mg/5 ml (Eli Lilly, S.U.A.)
Inderm, sol. ext. 1% (Sankyo Pharma, Germania)
Lactobionat de eritromicina, pulb. pt. sol. inj. 300 mg (Antibiotice, România)
Porphyrocin, compr. 150 mg (Medochemie, Cipru)

Josamicina

Wilprafen, compr. film. 500 mg; susp. orală 150 mg/5 ml (Mack, Germania)

Roxitromicina

Ritromax, compr. film. 150 mg; compr. film. 300 mg (Sicomed, România)
Roksolit, compr. film. 150 mg (Eczacibasi, Turcia)
Rulid, compr. film. 150 mg; compr. film. 300 mg; compr. disp. 50 mg (Lab. Roussel-Diamant, Franța)

Generația a II-a

Azitromicina

Sumamed, caps. 250 mg; compr. film. 125 mg; compr. film. 500 mg; liof. pt. sol. perf. 500 mg; pulb. susp. 100 mg/5 ml; pulb. susp. 200 mg/5 ml (Pliva, Croația)

Claritomicina

Clar, compr. film. 250 mg (M/S Lyka Labs, India)
Claritromicina, compr. film. 250 mg (Sicomed, România)
Fromilid, compr. film. 250 mg; compr. film. 500 mg; gran. pt. susp. orală 125 mg/5 ml (KRKA, Slovenia)
Klacid, gran. susp. 125 mg/5 ml; pulb. liof. 500 mg; compr. film. 250 mg; compr. film. 500 mg (Abbott, Franța)
Lekoklar, compr. film. 250 mg; compr. film. 500 mg (Lek, Slovenia)

Diritromicina

Dynabac, compr. film. 250 mg (Eli Lilly, Spania)

Spiramicina

Rovamycine, compr. 1,5 M U.I.; compr. 3 M U.I. (Rhone Poulenc Rorer, Franța)
Rovamycine, gran. susp. 0,375 M U.I.; gran. susp. 0,750 M U.I.; gran. susp. 1,5 M U.I. (Avensis, Franța)

Telitromicina

Ketek, compr. film. 400 mg (Avensis, Italia)

SINERGISTINE (STREPTOGRAMINE)

Pristinamicina

Pyostacine, compr. film. 250 mg; compr. film. 500 mg (Avensis, Franţa)

LINCOMICINE

Clindamicina

Dalacin, caps. 150 mg; caps. 300 mg; crema vag. 2 %; sol. cut. 1 %; sol. inj. 150 mg/ml – 4 ml (Pharmacia Upjohn, Belgia)
Klimicin, caps. 150 mg; sol. inj. 150 mg/ml – 2 ml (Pharmaceuticals D.D., Slovenia)
Klindan, sol. inj. 150 mg/ml – 2 ml; sol. inj. 150 mg/ml – 4 ml (Bilim, Turcia)
Lanacine, caps. 300 mg (Lannacher, Austria)

Lincomicina

Lincocin, caps. 500 mg (Sanico NV, Belgia)
Lincocin, sol. parent. 300 mg/ml – 2 ml (Pharmacia Upjohn, Belgia)
Lincodar, caps. 500 mg (Dar Al Dawa, Iordania)
Neloren, sol. inj. 300 mg/ml – 2 ml (Lek, Slovenia)

AMINOGLICOZIDE

Generaţia I

Kanamicina

Ung. oft. cu kanamicina, ung. oft. 1% (Antibiotice, România)
Pan-Kanamycine, pulb. pt. sol. inj. 1 g (PanPharma, Franţa)
Kanamicina, pulb. pt. sol. inj. 1 g (Europharm, România)

Streptomicina

Streptomicina sulfat, pulb. pt. sol. inj. 1 g; pulb. pt. sol. inj. 5 g (Antibiotice, România)

Generaţia II

Gentamicina

Gentamicine Leurquin, sol. inj. 40 mg/ml – 2 ml (Lab. Leurquin Mediolan, Franţa)
Gentamed, sol. inj. 40 mg/ml – 2 ml (Medochemie, Cipru)
Gentamicin, sol. inj. 20 mg/ml – 2 ml; sol. inj. 40 mg/ml – 2 ml (Lek, Slovenia)
Gentamicin, sol. inj. 40 mg/ml – 1 ml; sol. inj. 40 mg/ml – 2 ml (KRKA, Slovenia)
Diakarmon, sol. inj. 40 mg/ml – 2 ml (Help, Grecia)
Pan-Gentamicine, sol. inj. 40 mg/ml – 2 ml (PanPharma, Franţa)
Gentamycin Biochemie, sol. inj. 40 mg/ml – 1 ml; sol. inj. 40 mg/ml – 2 ml (Biochemie, Austria)
Genticol, sol. oft. 0,3%; ung. oft. 0,3% (S.I.F.I., Italia)
Lyramycin, sol. parent. 40 mg/ml – 2 ml (M/S Lyka, India)
Ophtagram, sol. oft. 0,3%; ung. oft. 0,3% (Lab. Chauvin, Franţa)
Gentamicin Sulphate, sol. oft. 0,3% (E.I.P.I.C.O., Egipt)

Tobramicina

Brulamycin, sol. inj. 40 mg/ml – 1 ml; sol. inj. 40 mg/ml – 2 ml; sol. oft. 0,3% (Biogal, Ungaria)

Nebcin, sol. inj. 10 mg/ml – 2 ml; sol. inj. 40 mg/ml – 1 ml; sol. inj. 40 mg/ml – 2 ml (Eli Lilly, S.U.A.)
Tobrex, sol. oft. 0,3%; ung. oft. 0,3% (Alcon Couvreur, Belgia)
Tobrin, sol. oft. 0,3% (E.I.P.I.C.O., Egipt)

Generaţia III

Amikacina

Amikin, sol. inj. 250 mg/ml – 2 ml; sol. inj. 250 mg/ml – 4 ml (Bristol-Myers Squibb, Italia)
Amikozit, sol. inj. 50 mg/ml – 2 ml; sol. inj. 250 mg/ml – 2 ml (Eczacibasi, Turcia)
Orlobin, sol. inj. 250 mg/ml – 2 ml (Help, Grecia)
Pierami, sol. inj. 250 mg/ml – 2 ml; sol. inj. 125 mg/ml – 2 ml; sol. inj. 50 mg/ml – 2 ml (Fournier, Italia)

Netilmicina

Netromycin, sol. inj. 25 mg/ml – 2 ml; sol. inj. 100 mg/ml – 2 ml; sol. inj. 100 mg/ml – 1,5 ml (Schering Plough, Elveţia)

ANTIBIOTICE GLICOPEPTIDICE

Teicoplanin

Targocid, liof. pt. sol. inj. 200 mg; liof. pt. sol. inj. 400 mg (Avensis, U.K.)

Vancomicina

Vancoled, pulb. pt. sol. inj. 500 mg (Wyeth Lederle, S.U.A.)
Vancocin, pulb. liof. pt. sol. inj. 500 mg; pulb. liof. pt. sol. inj. 1 g (Eli Lilly, S.U.A.)
Edicin, pulb. liof. pt. sol. inj. 500 mg; pulb. liof. pt. sol. inj. 1 g (Lek, Slovenia)

TETRACICLINE

Generaţia I

Tetraciclina

Tetraciclina clorhidrat, unguent 3% (Antibiotice, România)
Tetraciclina, caps. 250 mg (Europharm, România)
Tetraciclina, caps. 250 mg (Sicomed, România)
Tetraciclina, caps. 250 mg (Antibiotice, România)
Tetraciclina, caps. 250 mg (Lek Pharmatech, România)

Generaţia II

Doxiciclina

Doxiciclina, caps. 100 mg (Europharm, România)
Doxiciclina, caps. 100 mg (Antibiotice, România)
Doxiciclina, caps. 100 mg (Lek Pharmatech, România)
Doxydar, caps. 100 mg (Dar Al Dawa, Iordania)
Remicyn, compr. film. 100 mg (Remedica, Cipru)
Unidox Solutab, compr. disp. 100 mg (Yamanouchi Europe, Olanda)
Vibramycin, caps. 100 mg (Pfizer, S.U.A.)

AMFENICOLI

Cloramfenicol

Cloramfenicol, draj. 125 mg; caps. 250 mg (Terapia, România)
Cloramfenicol, pulb. pt. sol. inj. 1 g (Antibiotice, România)
Otophenicol, sol. auriculara 5% (Alexandria, Egipt)
Sificetina, pulb. + solv. pt. sol. oft. 0,4%; ung. oft. 1% (S.I.F.I., Italia)

ANTIBIOTICE POLIPEPTIDICE

Polimixine

Colistin

Colistin, compr. 250.000 U.I. (Sicomed, România)
Colistin, pulb. pt. sol. inj. 500.00 U.I.; pulb. pt. sol. inj. 1.000.00 U.I. (Antibiotice, România)

CHINOLONE ANTIBACTERIENE

Chinolone "vechi"

Acid nalidixic

Nalixid, caps. 500 mg (Sicomed, România)

Chinolone "noi" – fluorochinolone

Ciprofloxacina

Alcon Ciloxan, sol. oft./auriculara 0,3% (Alcon Couvreur, Belgia)
Aristin-C, compr. film. 500 mg (Anpharm, Grecia)
Cifran, compr. film. 250 mg; compr. film. 500 mg (Ranbaxy, India)
Ciphin, compr. film. 250 mg; compr. film. 500 mg; compr. film. 750 mg; sol. perf. 2 mg/ml – 50 ml (Slovakofarma, Slovacia)
Ciplox, sol. oft. 0.3%; ung. oft. 0,3% (Cipla, India)
Ciprinol, compr. film. 250 mg; compr. film. 500 mg; sol. inj. 10 mg/ml – 10 ml; sol. perf. 2 mg/ml – 50 ml; sol. perf. 2 mg/ml – 100 ml (KRKA, Slovenia)
Cipro Quin, compr. film. 500 mg (Antibiotice, România)
Ciprobay, compr. film. 250 mg; compr. film. 500 mg; sol. perf. 2 mg/ml – 50 ml; sol. perf. 2 mg/ml – 100 ml; sol. perf. 2 mg/ml – 200 ml (Bayer, Germania)
Ciprobid, sol. perf. 2 mg/ml – 100 ml (Cadila, India)
Ciprocin, compr. 250 mg; compr. 500 mg (E.I.P.I.C.O., Egipt)
Ciprodar, compr. film. 500 mg (Dar Al Dawa, Iordania)
Ciprofloxacin, compr. film. 500 mg (Antibiotice, România)
Ciprolen, compr. film. 250 mg; compr. film. 500 mg (AC Helcor, România)
Ciproxin, microcaps. + dil. 50mg/ml (Bayer, Germania)
Ciprozone, compr. film. 250 mg; compr. film. 500 mg (Ozone, U.K.)
Citeral, compr. film. 250 mg; compr. film. 500 mg (Alkaloid, Macedonia)
Cuminol, compr. film. 250 mg; compr. film. 500 mg (Armedica, România)
Euciprin, caps. 250 mg (Europharm, România)
Grenis-Cipro, compr. film. 500 mg (Genepharm, Grecia)
Quintor, compr. film. 250 mg; compr. film. 500 mg (Torrent, India)

Serviflox, compr. film. 250 mg; compr. film. 500 mg (Biochemie, Austria)
Sifloks, compr. film. 500 mg (Eczacibasi, Turcia)
Ufexil, sol. perf. 2 mg/ml – 100 ml (Demo, Grecia)

Levofloxacina

Tavanic, compr. film. 250 mg; compr. film. 500 mg; sol. perf. 5 mg/ml – 50 ml; sol. perf. 5 mg/ml – 100 ml (Aventis, Germania)

Lomefloxacina

Lomaday, compr. film. 400 mg (Dr. Reddy's Lab., India)
Maxaquin, compr. film. 400 mg (Searle, Franţa)
Okacin, sol. oft. 0,3% (Novartis, Elveţia)

Moxifloxacina

Avelox, compr. film. 400 mg (Bayer, Germania)

Norfloxacina

Epinor, compr. film. 400 (E.I.P.I.C.O., Egipt)
Fluseminal, compr. film. 400 mg (Anfarm, Grecia)
Grenis, compr. film. 400 mg (Genepharm, Grecia)
H-Norfloxacin, compr. film. 400 mg (AC Helcor, România)
Nolicin, compr. film. 400 mg (KRKA, Slovenia)
Norflox, compr. film. 400 mg (Cipla, India)
Norflox, compr. film. 400 mg (Lek Pharmatech, România)
Norfloxacin, compr. film. 400 mg (Antibiotice, România)
Norfloxacina, caps. 400 mg (Arena, România)
Utibid, compr. film. 400 mg (Lab. Lupin, India)

Ofloxacina

Zanocin, compr. film. 200 mg; compr. film. elib. prel. 400 mg (Ranbaxy, India)
Tarivid, compr. film. 200 mg; sol. perf. 2 mg/ ml – 100 ml (Hoehst Marion Roussel, Germania)
Ofloxacin, compr. film. 200 mg (Antibiotice, România)
Grenis Oflo, compr. film. 200 mg (Genepharm, Grecia)
Ofloxin, compr. film. 200 mg; sol. perf. 200 mg/100 ml (Leciva, Cehia)

Pefloxacina

Abaktal, compr. film. 400 mg; sol. inj. 80 mg/ml – 5 ml (Lek, Slovenia)
Peflacine, compr. film. 400 mg; sol. inj. 80 mg/ml – 5 ml (Rhone Poulenc Rorer, Franţa)
Proflox, sol. oft. 0,3% (Cipla, India)

SULFAMIDE

Sulfamide cu durată de acţiune scurtă

Sulfafurazol

Neoxazol, compr. 500 mg (Sicomed, România)
Sulfafurazol, compr. 500 mg (Arena Group, România)

Combinaţii de sulfonamide cu trimetoprim

Sulfametoxazol + trimetoprim

Bactrim, compr. 400 mg/80 mg; compr. 800 mg/160 mg; susp. orală 200 mg/40 mg/5 ml (Hoffmann La Roche, Elveţia)
Berlocid, compr. 800 mg/160 mg; susp. orală 200 mg/40 mg/5 ml (Berlin Chemie Menarini Group, Germania)

Biseptol, compr. 400 mg/80 mg; sol. inj. 400 mg/80 mg – 5 ml (Polfa, Polonia)
Biseptol, susp. orală 200 mg/40 mg/5 ml (Medana Pharma Terpol Group, Polonia)
Biseptrim, compr. 400 mg/80 mg (Europharm, România)
Epitrim, susp. orală 200 mg/40 mg/5 ml (E.I.P.I.C.O., Egipt)
Septrin, sol. inj. 400 mg/80 mg – 5 ml (Glaxo Wellcome, U.K.)
Sumetrolim, compr. 400 mg/80 mg; sirop 125 mg/25 mg/5 ml (Egis, Ungaria)
Tagremin, compr. 400 mg/80 mg; compr. 800 mg/160 mg (Sicomed, România)
Trimidar, compr. 400 mg/80 mg; (Dar Al Dawa, Iordania)

Sulfamide locale

Sulfadiazina argentica
Dermazin, cremă 1% (Lek, Slovenia)

NITROFURANI

Furazolidona
Furazolidon, compr. 25 mg; compr. 100 mg (Terapia, România)
Nitrofurantoina
Nitrofurantoina, compr. 100 mg (Terapia, România)

ANTITUBERCULOASE

Antibiotice

Cicloserina
Helpocerin, caps. 250 mg (Help, Grecia)
Rifampicina
Eremfat, compr. film. 450 mg; compr. film. 600 mg (Fatol Arzneimittel, Germania)
Rifampicin, caps. 150 mg; caps. 300 mg (Antibiotice, România)
Rifampicina, caps. 150 mg (Europharm, România)
Rifampicina forte, caps. 300 mg (Europharm, România)
Rifan, caps. 150 mg; caps. 300 mg (Sicomed, România)
Rifabutin
Mycobutin, caps. 150 mg (Pharmacia&Upjohn, Italia)
Streptomicina
Streptomicina sulfat, pulb. pt. sol. inj. 1 g; pulb. pt. sol. inj. 5 g (Antibiotice, România)

Hidrazide

Isoniazida
Izoniazida, compr. 100 mg; compr. 300 mg (Antibiotice, România)
Izoniazida, compr. 100 mg; sol. inj. 50 mg/ml – 10 ml (Terapia, România)

Derivați de tiocarbamidă

Protionamida
Ektebin, compr. film. 250 mg (Sanavita Gesundheitsmittel, Germania)
Promid, drajeuri 250 mg (Biofarma, Turcia)

Alte tuberculostatice

Pirazinamida
Pirazinamida, compr. 500 mg (Antibiotice, România)
Pirazinamida, compr. 500 mg (Sicomed, România)
Etambutol
Etambutol, caps. 250 mg; caps. 400 mg (Sicomed, România)
*Etambutol,*compr. 400 mg (Antibiotice, România)
Syntomen, compr. 400 mg (Berlin Chemie AG Menarini Group, Germania)

ALTE ANTIBACTERIENE

Fosfomicina
Monural, gran. pt. susp. orală 3 g/plic (Inpharzam, Italia)
Linezolid
Zyvoxid, compr. film. 400 mg; compr. film. 600 mg; gran. pt. susp. orală 100 mg/5 ml; sol. perf. 2 mg/ml – 300 ml (Pharmacia, Luxemburg)
Spectinomicina
Kirin, pulb. pt. susp. inj. 2 g, (Medochemie, Cipru)

XXVIII. ANTIMICOTICE

Antimicotice sistemice

Antibiotice

Griseofulvina

Griseofulvin, compr. 125 mg (Sicomed, România)
Griseofulvin, compr. 125 mg (Orion, Finlanda)

Natamicina

Pimafucin, drajeuri 100 mg; susp. orală 2% (YamanouchiEurope, Olanda)

Derivaţi de imidazol

Ketoconazol

Fungicide, compr. 200 mg (Torrent, India)
Ketoconazol, compr 200 mg (Magistra C&C, România)
Ketostin, compr. 200 mg (AC Helcor, România)
Nizoral, compr. 200 mg (Janssen, Belgia)
Nizoral 200, compr. 200 mg (Terapia – Janssen, România - Belgia)
Sostatin, compr. 200 mg (Faran, Grecia)

Derivaţi de triazol

Fluconazol

Diflazon, caps. 50 mg; caps. 100 mg; caps. 150 mg; caps. 200 mg; sol. perf. 2 mg/ml (KRKA, Slovenia)
Diflucan, caps. 50 mg; caps. 150 mg; sol. perf. 2 mg/ml; pulb. pt. susp. orală 50 mg/5 ml; pulb. pt. susp. orală 200 mg/5 ml (Pfizer, Franţa)
Flucovim, caps. 50 mg; caps. 100 mg; caps. 150 mg (Vim Spectrum, România)
Mycomax, caps. 50 mg; caps. 150 mg (Leciva, Cehia)
Mycosyst, caps. 50 mg; caps. 100 mg; caps. 150 mg; caps. 200 mg (Gedeon Richter, Ungaria)
Syscan, caps. 100 mg (Torrent, India)

Itraconazol

Orungal, caps. 100 mg (Janssen, Belgia)
Sporanox, susp. orală 10 mg/ml – 5 ml (Janssen, Belgia)

Alte antimicotice

Caspofungina

Caspofungin, pulb. sol. perf. 50 mg; pulb. conc. sol. perf. 70 mg (Merck Sharp&Dohme, Olanda)

Terbinafina

Lamisil, compr. 250 mg (Novartis, U.K.)
Terbisil, compr. 125 mg; compr 250 mg (Gedeon Richter, Ungaria)

Antimicotice locale

Antibiotice

Natamicina

Pimafucin, crema 2%; ovule 100 mg (YamanouchiEurope, Olanda)

Derivaţi de imidazol şi triazol

Bifonazol

Biazol, crema 1% (Armedica, România)
Myco-Flusemidon, crema 1% (Anfarm Hellas, Grecia)
Mycospor, crema 1%; şampon gel 1%; sol. ext. 1% (Bayer AG, Germania)

Clotrimazol

Canesten, compr. vag. 200 mg; crema 1%; pulb. 1%; sol. cut. 1% (Bayer AG, Germania)
Clotrimazol, crema 1% (Antibiotice, România)
Clotrimazol, crema 1% (Mark Int., România)
Clotrimazol, compr. vag. 100 mg (Magistra C&C, România)
Clotrimazol, compr. vag. 100 mg (Sicomed, România)
Clotrimazol, sol. cut. 1% (Biofarm, România)
Clotrimazol, sol. cut. 1% (Pharmaplant Biogalenica, România)
Dermatin, sol. cut. 1%; pulb. cut. 1% (Pharco, Egipt)
Gyne Lotrimin, compr. vag. 500 mg; crema vag. 1% (Schering Plough, Portugalia)
Gyno-Canesten, compr. vag. 100 mg; compr. vag. 500 mg; crema vag. 1%; crema vag. 2%; crema vag. 10% (Bayer AG, Germania)
Lotrimin, crema 1% (Schering Plough, Portugalia)

Econazol

Ecomi, ovule 150 mg (Geymonat, Italia)
Econ, ovule 150 mg (I&I Exim Viva Pharm, România)

Fenticonazol

Lomexin, crema 2%; crema vag. 2%; ovule 200 mg; ovule 600 mg; ovule 1 g (Racordati, Italia)

Flutrimazol

Micetal, crema 1%; gel 1%; spray cutanat 1% (J. Uriach&CIA, Spania)

Isoconazol

Gyno-Travogen, ovule 600 mg (Schering AG, Germania)
Izocon, crema 1% (I&I Exim Viva Pharm, România)
Ovocon, ovule 600 mg (I&I Exim Viva Pharm, România)
Travogen, crema 1% (Schering, Italia)

Ketoconazol

Nizoral, crema 2%; şampon 2% (Janssen, Belgia)

Miconazol

Daktarin, gel oral 2% (Janssen, Belgia)
Dermozol, gel 2% (Pharco, Egipt)
Gyno-Daktarin, caps. vag. 400 mg; caps. vag. 1,2 g (Janssen, Belgia)
Gynozol, caps. vag. 200 mg; caps. vag. 400 mg (Pharco, Egipt)
Medacter, crema 2%; crema vag. 2% (Faran, Grecia)
Miconal Ecobi, caps. vag. 1,2 g;crema 2%; crema vag. 2%; ovule 50 mg; sol. ext. 0,2% (Ecobi, Italia)
Micotop, gel 2% (Europharm, România)
Monazole, crema vag. 2% (Technilab, Canada)
Mycoheal, crema vag. 2% (Dar Al Dawa, Iordania)

Sertaconazol

Zalain, cremă 2 % (SmithKline Beecham, U.K.)

Alte antifungice de uz topic

Ciclopirox

Batrafen, cremă 1%; cremă vaginală 1%; sol. ext. 1% (Hoechst Marion Roussel, Germania)

Naftifin
Exoderil, cremă 1%; sol. ext. 1% (Biochemie, Austria)
Terbinafin
Lamisil, cremă 1%; (Novartis, U.K.)
Terbisil, cremă 1% (Gedeon Richter, Ungaria)
Tolnaftat
Miconaft, cremă 1% (Europharm, România)

XIX. ANTIPARAZITARE

ANTIPROTOZOARICE

AMEBICIDE

Derivaţi de imidazol
Metronidazol
Deflamon, sol. perf. 0,5% (S.P.A., Italia)
Efloran, sol. perf. 500 mg/500 ml (KRKA, Slovenia)
Flagyl, compr. film. 250 mg; ovule 500 mg; susp. int. 125 mg/5 ml (Avensis, Franţa)
Klion, sol. perf. 0,5% (Gedeon Richter, Ungaria)
Metrogene, burete dentar 4,5 mg (Lab. Septodont, Franţa)
Metronidazol, compr. 250 mg; compr. film. 500 mg; sol. perf. 0,5% (Sicomed, România)
Metronidazol, compr. 250 mg (Arena Group, România)
Ornidazol
Tiberal, compr. film. 500 mg (Hoffmann La Roche, Elveţia)
Tenonitrozol
Atrican 250, caps. 250 mg (Innotech, Franţa)
Tinidazol
Fasigyn, compr. film. 500 mg (Pfizer, S.U.A.)
Tinizol, compr. film. 500 mg; sol. perf. 0,2% (Sicomed, România)
Tiprogyn, compr. film. 500 mg (AC Helcor, România)

Alte amebicide
Nifuratel
Macmiror, drajeuri 200 mg (Poli Ind. Chimica, Italia)

ANTIMALARICE

Aminochinoleine
Hidroxiclorochina
Plaquenil, compr. film. 200 mg; drajeuri 200 mg (Sanofi Winthrop, U.K.)

ANTIHELMINTICE

ANTITREMATODE

Derivaţi de chinoline
Praziquantel
Cesol, compr. film. 150 mg (Merck KgaA, Germania)

ANTINEMATODE

Benzimidazol derivaţi
Albendazol
Duador, compr. film. 200 mg (Armedica, România)
Eskazole, compr. film. 400 mg (SmithKline Beecham, U.K.)

Zentel, susp. orală 2%; susp. orală 200 mg/5 ml (SmithKline Beecham, Franţa)
Zentel, compr. film. 200 mg (SmithKline Beecham, U.K.)

Mebendazol
Permazole, susp. orală 20 mg/ml (E.I.P.I.C.O., Egipt)
Thelmox, compr. 100 mg (Remedica, Cipru)
Vermacare, compr. 100 mg (Pharmacare, Palestina)
Vermox, compr. 100 mg (Janssen – Cilag, Italia)

Piperazin derivaţi

Piperazina
Nematocton, sirop 20% (Biofarm, România)

Imidazotiol derivaţi

Levamisol
Decaris, compr. 50 mg; compr. 150 mg (Richter Gedeon, Ungaria)

Tetrahidropiridina derivaţi

Pirantel
Helmintox, susp. orală 125 mg/2,5 ml – 15 ml (Innotech, Franţa)

Alte antinematode

Pirviniu pamoat
Vermigal, susp. orală 1% (Biofarm, România)

ANTICESTODE

Derivaţi de acid salicilic

Niclosamid
Niclosamid, compr. 500 mg (Sicomed, România)

XX. ANTISEPTICE, DEZINFECTANTE ŞI INSECTICIDE

ANTISEPTICE ŞI DEZINFECTANTE

Biguanide şi amidine

Clorhexidina
Corsodyl Mint Mouthwash, sol. ext. 0,2% (SmithKline Beecham, U.K.)
Elugel, gel bucal (Lab. Pierre Fabre, Franţa)
Plak Out, gel 0,2%; sol. bucală 0,12%; sol. ext. 10% (Santa, Grecia)

Fenol şi derivaţi

Ortofenilfenol (bifenilol)
Kodan Tinktur Forte, aerosol cut. sol. (Schulke&Mayer, Germania)
Primasept, sol. cut. (Schulke&Mayer, Germania)

Derivaţi de iod

Polividon iodat
Betadine, ovule 200 mg; sol. ext. 7,5%; sol. ext. 10%; ung. 10% (Egis, Ungaria)
Iodina, sol. ext. 10% (Tis, România)
Iodis-T, sol. vaginală 10% (Tis, România)
Iodosept, sol. ext. 10% (Armedica, România)
Josidol, sol. pt. gargară 0,37% (Dental, Cehia)
Oculotect, sol. oft. 5% (Novartis, Elveţia)
Sicosept, sol. ext. 10% (Sicomed, România)

Derivaţi de chinolină

Clorchinaldol
Sapromed, pulb. 3% (Medurnan, România)

Derivaţi de mercur

Borat de fenilmercur
Fenosept, compr. pt. supt. 0,3 mg (Terapia, România)

Derivaţi de amoniu cuaternar

Clorura de benzalconiu
Pharmatex, caps. vag. moi 18,9 mg; crema vag. 1,2%; ovule 18,9 mg (Lab. Innotech, Franţa)

INSECTICIDE (ECTOPARAZITICIDE)

Benzoat de benzil
Benzoat de benzil, crema 25% (Mark Int. România)

Malation
Pedilin, şampon 0,5% (KRKA, Slovenia)

Permetrina
Nix, crema 1% (Glaxo Wellcome, U.K.)

Sulf
Unguent cu sulf, unguent 8% (Antibiotice, România)
Unguent cu sulf, unguent 8% (Armedica, România)

XXI. MEDICAMENTE ÎN SCOP DIAGNOSTIC

A se vedea la Secţiunea XXI (în text).

XXII. ANTIDOTURI ÎN INTOXICAŢIILE MEDICAMENTOASE

A se vedea la Secţiunea XXII (în text)

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. *** – Agenţia Naţională a Medicametului, Nomenclatorul Produselor Medicamentoase de Uz Uman 2004, Ed. Medicală, Bucureşti, 2004
2. www.anm.ro

BIBLIOGRAFIE GENERALĂ

1. *** – Agenda medicală 2003, Ed. Medicală, Bucureşti, 2003
2. *** – Agenda medicală 2004, Ediţia de buzunar, Ed. Medicală, Bucureşti, 2004
3. *** – Agenţia Naţională a Medicametului, Nomenclatorul Produselor Medicamentoase de Uz Uman 2004, Ed. Medicală, Bucureşti, 2004
4. *** – Dictionnaire Vidal 2000, Edition du Vidal, Paris, 2000
5. *** – Farmacopeea Română, Ediţia a X-a, Ed. Medicală, Bucureşti, 1993
6. *** – Siguranţa sângelui şi a produselor de sânge, utilizarea corespunzătoare a produselor din sânge, OMS, 1999
7. *** – Trends in Pharmacological Sci., (Cambridge, UK), 2000-2004
8. *** – The Merck Index, 13th Ed., Merck & Co., Inc, U.S.A., 2001
9. **Alexander S.P.H., Mathie A., Peters J.A.** – TiPS (Trends in Pharmacological Sciences) Receptor Nomenclature Supplement, 12th Ed., Elsevier, London, 2001
10. **Angelescu M.** – Terapia cu antibiotice, Ed. Medicală, Bucureşti, 1998
11. **Allain P.** – Pharmacologie, les medicaments, CdMEdition, Paris, 2000
12. **Aubert F., Guittard P.** – Esenţial medical de buzunar, Ed. Libra, Bucureşti, 2002
13. **Bachmann F.** – Pharmacologie – des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques, Edition Frison Roche-Slatkine, Paris-Genève, 1992
14. **Baer C.L., Williams B.R.** – Clinical pharmacology and nursing, Springhouse Pennsylvania, Third Ed., 1996
15. **Bălălău D.** – Toxicologia substanţelor medicamentoase organice de sinteză, Ed. Tehnoplast Company, Bucureşti, 1997
16. **Beeley L.** – Ghid de utilizare a medicamentelor: Siguranţă în prescrierea medicamentelor, ediţia a 5-a, Ed. Medicală, Bucureşti, 1993
17. **Beers H. M., Berkow R.** (ed.) – The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, Merck Rese. Lab., 17th ed. 1999; 18th ed. 2000
18. **Block S. S.** – Disinfection, sterilization and preservation, 4th ed. , Lea&Febiger, 1991
19. **Cernescu C, Ruţă Simona** – Medicamente antivirale, Ed. Universitară "Carol Davila" Bucureşti, 2003
20. **Chesnut M.S., Prendergast Th. J., Stauffer Y.L.** – Current Medical Diagnosis and Treatment, McGraw Hill, Intern. Ed., New York, 2001, (Ed. în lb. rom. 2001)
21. **Chiotan M.** – Boli infecţioase, Ed. Naţional, Bucureşti, 1997
22. **Ciofu E., Ciofu C.** – Tratat de pediatrie, Ed. Medicală, Bucureşti, 2001
23. **Cîrlig V., Voicu V., Bădulescu F.** – Farmacologie, Ed. AIUS, 1998
24. **Cooper J.R., Bloom F.E., Roth R.H.** – The biochemical basis of neuropharmacology, Oxford Univ. Press, New York, 1996
25. **Costache M., Dinischiotu A.** – Vitamine hidrosolubile, Ed. Protransilvania, Bucureşti, 1998
26. **Constentin J.** (sous dir.) – Pharmacologie et pratique officinale, Ellipses, Paris, 1993
27. **Cristea A.N.** – Farmacologie generală, Ed. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1998
28. **Cristea A.N.** – Farmacologie, Note de curs, Ed. Medicală, Bucureşti, 1999
29. **Cristea I.** – Terapia durerii, Ed. Medicală, Bucureşti, 1996
30. **Cruce M., Cruce R.** – Biologia moleculară a semnalizării celulare, Ed. AIUS, Craiova, 1995
31. **Cuparencu B., Pleşca L.** – Actualităţi în farmacologie şi fiziopatologie, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1995
32. **Cuparencu B., Timar M.** – The Pharmacological Receptors, Second Ed., Gloria Publ. House, Cluj-Napoca, 1998
33. **Dimache Gh., Panaitescu D.** – Microbiologie şi parazitologie medicală, Ed. Uranus, 1994.
34. **Dimitrescu A.** - Dermatologie, Ed. Naţional, Bucureşti, 1997.
35. **Dinu V., Truţia E., Popa-Cristea E., Popescu A.** – Biochimie medicală mic tratat, Ed. Medicală, Bucureşti, 2000
36. **Dobrescu D.** – Farmacoterapie practică, Vol. I şi II, Ed. Medicală, Bucureşti, 1989
37. **Dobrescu D., Manolescu E., Subţirică V., Drăgan A., Dobrescu L., Negreş S.** – Memomed 2004, Ed. Minesan, 2004
38. **Dogaru M.T., Vari C.E.** – Compendiu de Farmacologie generală, Univ. Press, Târgu-Mureş, 2003
39. **Dorobanţu M., Zbenghe S.** – Hipertensiunea arterială, ghid pentru practica medicală, Ed. Metropol, Bucureşti, 1997
40. **Ellenhorn M.J.** – Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, Williams & Wilkins, Ediţia a II-a, 1997
41. **Enescu A.L., Oiţă N.** – Bazele vitaminoterapiei, vol. I, Ed. Junimea, 1990
42. **Epelbaum J.** (sub red.) – Neuropeptides et neuromediateurs, ediţia a 2-a, Ed. Inserm, Sandoz, Paris, 1995
43. **Georgescu M.** – Psihiatrie, ghid practic, Ed. Naţional, Bucureşti, 1998
44. **Gheraslm L.** (sub red.) – Medicina internă - vol III. Bolile digestive, hepatice şi pancreatice, Ed. Medicală, Bucureşti, 2000
45. **Gherman I.** – Compendiu de parazitolgie clinică, Ed. ALL, Bucureşti, 1993.
46. **Gherman I.** – Dicţionar de parazitolgie, Ed. Ştiinţifică, Bucureşti, 1990.
47. **Gimenez F., Brazier, M., Calop J., Dine T., Tchiakpé L.** – Pharmacie clinique et therapeutique, Masson, Paris, 2000
48. **Goodman & Gilman`s** – The Pharmacological Basis of Therapeutics, (ed. J.G. Hardman, L.E. Limbird), Mc Graw-Hill Company Inc, Internat. Ed., Ninth ed., 1996 şi Tenth ed., 2001

49. **Guyton A.C.** – Fiziologie (ediția în limba română sub redacția dr. R. Cârmaciu), ediția a 5-a, Ed. Medicală Amaltea, 1997
50. **Hâncu N.** – Diabetul zaharat și bolile metabolice, Ed. Național, București, 1999
51. **Harrison** – Principiile medicinei interne, (sub red. **Fauci A.S., Braunwald E., Isselbacher K.J. et al.**), Ediția XIV-a (ediția a II-a în limba română), Ed. Teora, București, 2001
52. **Harrison's** – Principles of Internal Medicine, XIV[th] edition, Mc Graw-Hill, Inc., 1998
53. **Hăulică I.** – Tratat de fiziologie umană, ed. a II-a, Ed. Medicală, București, 1996
54. **Herfindal E.T., Gourley D.R.** – Textbook of Therapeutics: Drug and Disease Management, Williams & Wilkins, Baltimore, Ediția a VI-a, 1996
55. **Karch A.M.** – Lippincott's Nursing Drug Guide, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1996
56. **Kebabian L.W., Neumeyer J.L.** (ed.) – The RBI Handbook of receptor classification, Rese. Bioch. Intern., Natick, 1994.
57. **Klawans H.L., Goetz Ch.G., Tanner C.M.** – Textbook of Clinical Neuropharmacology and Therapeutics, Second ed., Raven Press, New York, 1992
58. Lange medical book – Basic & Clinical Pharmacology, **Katzung B.G.** (ed.), Mc Graw – Hill Companies, Internat. Ed., Eighth ed., 2001 și Ninth ed., 2004
59. **Laurence D.R., Bennet P.N.** – Clinical Pharmacology, ediția a VII-a, Churchill Livingstone Edinburgh, 1992
60. **Lăzărescu M., Ogodescu D.** – Îndreptar de psihiatrie, Ed. Helicon, Timișoara, 1995
61. **Lehninger L.A., Nelson D.L., Cox M.** – Principles of Biochemistry, 2[nd] edition, New York, 1993
62. **Lippincott's** – Illustrated Reviews Pharmacology, (**Mycek M. J., Harvey R. A., Champe P.C.** ed.), 2[nd] ed., Lippincott Williams-Wilkins, Baltimore, 1997 (ed. în lb. rom., 2000)
63. **Lupușoru C. E.** – Imunofarmacologie, Ed. Alfa, Iași, 2001
64. **Mihele D.** – Biochimie medicală, Ed. Medicală, București, 2001
65. **Missir Al., Chiriță I., Limban C.** – Chimie farmaceutică – vol. 1 Antiseptice-dezinfectante, Ed. Tehnoplast Company, București, 2003
66. **Mitrea Vasilescu N., Lupuleasa D., Andrieș A., Enoiu M.** – Biotehnologii utilizate în prepararea medicamentelor, vol. I, Ed. Medicală, 2001
67. **Mogoș Gh., Sitcai N.** – Toxicologie clinică, Ed. Medicală, București, 1990
68. **Moulin M.** – Pharmacologie, Ed. Masson Paris, 2002
69. **Mungiu O.C.** (sub red.) – Algeziologie generală, Ed. Polirom, Iași, 1999
70. **Mungiu O.C.** (sub red.) – Algeziologie specială, Ed. Polirom, Iași, 2000
71. **Mungiu O.C.** (sub red.) – Tratat de algeziologie, Ed. Polirom, Iași, 2002
72. **Mut Popescu Delia** – Hematologie clinică, ediția a II-a, Ed. Medicală, București, 1999
73. **Mutschler E., Derendorf H.** – Drug Actions, Basic Principles and Therapeutic Aspects, Medpharm Sci. Publ., Stuttgart, 1995
74. **Neamțu G.** - Substanțe biologic active, vol.I, Ed. Ceres, 1996
75. **Nechifor M.** – Lipoxine, hepoxiline, izoprostani: implicații normale, patologice și terapeutice, Ed. Polirom, Iași, 1996
76. **Nechifor M.** – Terapia antibacteriană, antifungică și antivirală în stomatologie, Ed. Glissando, 2002
77. **Olinescu A.** – Imunologie, Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1995
78. **Popa C.** – Neurologie, Ed. Național, București, 1997
79. **Popescu F.D** - Farmacologia moleculară și celulară a corticosteroizilor și beta-2 agoniștilor inhalatori, Ed. Sitech, 2000
80. **Popescu I.M., Ursaciuc C., Radu D.I., Simionescu O., Radu E., Bancu A., Andronesu D.** - Dicționar de imunologie medicală, Ed. Universitară "Carol Davila", București, 2002
81. **Proca M., Butnaru E.** – Toxicologie, Ed. Timpul, Iași, vol. I, 2000, vol. II, 2001
82. **Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M.** – Pharmacology, Fourth Ed., Churchill Livingstone, London, 1999
83. **Rittert J., Lewis L.D., Mant T.G.K.** – A textbook of clinical pharmacology, Ed. Arnold London 1999
84. **Rogoz S., Siloși I.** – Imunologie, Ed. Med. Univ., Craiova, 2002
85. **Rosenfeld, G.C., Rose K.M., Loose-Mitchell D.S.** – Pharmacology, 2[nd]edition, Harwal Publishing, Intern. Ed., 1993
86. **Rusu V.** – Dicționar medical, Ed. Medicală, București, 2001
87. **Sackett D.L., Ricardson W.S., Rosenberg W.** – Evidence based medicine, Churchil Livingston, London, 1997
88. **Sandu L.** – Cum tratăm durerea, Ed. Teora, București, 1996
89. **Saragea M., Perețianu D.** – Tratat de fiziopatologie, vol. III, Editura Academiei Române, București, 1994
90. **Schordseret M.** – Pharmacologie, Des concepts fundamentaux aux applications therapeutiques, Ed. Frison-Roche, Slatkine 1992
91. **Simon R. Estelle** – Histamina and H_1–receptor antagonists in allergic disease, Marcel Dekker, New York, 1996
92. **Stroescu V.** – Bazele farmacologice ale practicii medicale, ed. a VII-a, Ed. Medicală, București, 2001
93. **Țărmure C.** – Biochimie structurală și metabolică, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1996
94. **Tierney L.M., McPhee St.J., Papadakis M.A.** – Current Medical Diagnosis and Treatment, Mc Graw Hill, Ed. Internațională, 2001 (Ed. în lb. rom., Ed. Șt. Medicale, București, 2001)
95. **Ungureanu G, Covic M.** – Terapeutică medicală, Ed. a 2-a, edit. Polirom, Iași, 2000
96. **Voicu V., Macovei R., Miclea L.** – Ghid de toxicologie clinică, Editura Medicală Amalteea, București, 1999
97. **Voicu V., Macovei R., Miclea L.** – Toxicologie clinică, Editura Albatros, București, 1997
98. **Vrise T.P., Henning R.H., Hogerzeil H.V., Fresle D.A.** – Ghid pentru buna prescriere a medicamentelor, Ed. Meridiane, București, 2000
99. **Zăgrean L.** – Elemente de neurobiologie, Ed. Universitară „Carol Davila", București, 1996

INDEX (SUBSTANȚE* ȘI PRODUSE MEDICAMENTOASE)

* Substanțe medicamentoase - caractere îngroșate

1,2 –Propilenglicol 1122
5 Fu "Lederle" 1279
5–Fluorouracil 880, 1279
5-Fluorouracil "Ebewe" 1279
6–Mercaptopurina 880, 1279
6–Tioguanina 880, 1279
A.T.10 1273
Abacavir 921, 923, 943, 945, 1286
Abaktal 1297
Abciximab 605, 609, 610, 1251
Abitrexate 1278
Acarboza 762, 770, 1268
ACC 1223
Accupro 1234
Acebutolol 262, 271, 272, 279, 428, 437, 1154, 1192
Acemetacin 1200, 1253
Acenocumarol 602,604, 1158, 1251
Acetazolamida 123, 125, 257, 480, 481, 491, 521, 532, 1238, 1242
Acetilcisteina 200, 330, 361, 364, 1156, 1163, 1223
Acetilcolina 242, 289, 290, 292, 295, 360, 1220
Acetildigitoxina 378, 379
Acetilsalicilat de lizina 188
Acetorfan 553, 554, 556, 557, 1199
Aciclovir 1284
Aciclovir 852, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 960, 1284
Acid acetilsalicilic 191, 322, 414, 621, 634, 740, 1216, 1253
Acid retinoic 807
Acid ε-aminocaproic 596, 597
Acid acetic 623
Acid acetilsalicilic 1216, 1251, 1253
Acid acetilsalicilic 191, 322, 414, 621, 634, 740, 1216, 1253
Acid acetilsalicilic 500 1216, 1253
Acid acetilsalicilic TAMP 1216, 1253
Acid alendronic 675, 676, 677, 678, 1261
Acid alginic 513, 515, 520
Acid aminocaproic 597
Acid aminometilbenzoic 597
Acid aminosalicilic 553, 559, 1046, 1047, 1054, 1245
Acid ascorbic 471, 1147, 1274
Acid benzoic 1062, 1126
Acid boric 1062, 1125
Acid chenodezoxicolic 506, 1240
Acid clavulanic 978, 981, 1289
Acid clorhidric 302, 508, 513, 731, 752, 1161
Acid colic 506, 509
Acid cromoglicic 325, 347, 348, 1225
Acid dehidrocolic 506, 507, 1240
Acid dezoxicolic 506
Acid dihidroxicolanic 506
Acid etacrinic 106, 376, 429, 480, 489, 491, 1010
Acid fenic 1123
Acid flufenamic 619, 628
Acid folic 1248, 1249, 1274
Acid folic 127, 129, 580, 584, 585, 587, 588, 831, 832, 833, 910, 1037, 1173, 1248, 1249, 1274, 1248, 1249, 1274
Acid gadobenic 1143
Acid gadopentetic 1142
Acid glicochenodesoxicolic 506
Acid glicocolic 506
Acid glutamic 51, 118, 136, 137147, 158, 503, 584, 587, 716, 171, 831
Acid iopanoic 1140, 1141
Acid ioxitalamic 1137, 1141
Acid lactic 553, 561, 565, 1062, 1126
Acid litocolic 506
Acid mandelic 956, 1126
Acid meclofenamic 628
Acid mefenamic 628, 1200, 1255
Acid micofenolic 844, 876, 880, 921
Acid nalidixic 517, 1030, 1031, 1032, 1043, 1296
Acid nicotinic 266, 460, 461, 464, 562, 664, 765, 822, 823, 1235, 1260, 1274
Acid nicotinic 1235, 1260, 1274
Acid niflumic 628, 1200, 1255
Acid orotic 854
Acid oxolinic 1030
Acid pantotenic 562, 824
Acid pipemidic 1030
Acid risedronic 1261
Acid salicilic 188, 189, 191, 192, 618, 622, 623, 1062, 1111, 1126, 1216, 1253, 1304
Acid spaglumic 1259
Acid taurocolic 506
Acid tiludronic 1261
Acid tolfenamic 619, 1255
Acid tranexamic 593, 597
Acid tricloracetic 597, 1126
Acid trihidroxicolanic 506
Acid undecilenic 1062, 1126
Acid ursodeoxicolic 506, 507, 1240
Acid valproic 123, 125, 126, 127, 131, 155, 515, 1088, 1109, 1156, 1197, 1212
Acid zoledronic 1261
Acidul alfa-lipoic 805
Acidul pangamic 805
Acifol 1274
Acipimox 663, 1260
Acitretin 807
Acriflavina 1130
Acrivastina 657
ACTH 164
Actilyse 1252
Actonel 1261
Actos 1268
Actrapid 1266
Adalat 1233
Adefovir 921, 922, 923, 924, 938, 941, 942
Adefovir dipivoxil 921, 924, 938, 941, 942
Adenozina 110, 339, 397, 410, 411, 412, 424
Adermina 824
ADH 372, 425, 469, 478, 479, 480, 495, 496, 724, 900
Adipiodon meglumină 1140
Adiuretin 1239
Adol 1217
Adrenalina 239, 240, 245, 252, 253, 255, 324, 325, 330, 384, 388, 468, 592, 593, 643, 1154, 1178, 1227, 1236
Adrenalina 1227, 1236
Adrenostazin 1249
Adriblastina 1280
Adult Meltus 1222
Advantan 1265
Advil 1236
Aerius 1258
Afovirsen 922, 924
Afrin 1237
Agapurin 1235

Agar-agar 563
Agenerase 1286
Aggrastat 1252
Aironyl 1224
Ajmalina 400, 1227
Akineton 1213
Alacepril 429
Alaun 593
Albastru de metilen 1119, 1130, 1160, 1162, 1165
Albendazol 1303
Alcaine 1218
Alclofenac 619, 624
Alcon Ciloxan 1296
Alcool etilic 501, 502, 765, 802, 803
Alcuronium 231, 232, 1160, 1190
Aldactone 1239
Aldecin Inhaler 1226
Aldesleukina 867
Aldizem 1230
Aldolor 1217
Aldosteron 372, 374, 375, 376, 425, 426, 428, 433, 449, 451, 456, 478, 481, 482, 493, 494, 680, 725, 727, 732, 739, 747, 748, 750, 775, 782
Alemtuzumab 860, 880
Alendronat 675, 676, 677, 678, 701, 702
Alerid 1258
Alexan 1279
Alfacalcidol 810, 813
Alfa-metildopa 144, 433
Alfuzosin 262
Alginat de sodiu 1240
Algocalmin 1216
Alilestrenol 1270
Alilestrenol 779, 784, 805, 1270
Alimemazina 648
Alkeran 1278
Allergodil 1258
Allopurinol 1262
Almagel 1240
Almagel-A 1240
Almiral 1253
Aloe 563
Alopron 1262
Alopurinol 343, 392, 692, 695, 696, 697, 855, 888, 893, 894, 1262
Alpha D3 1273
Alprazolam 1205
Alprazolam 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 64, 387, 1196, 1205
Alprenolol 262, 271, 272, 277, 1192
Alprostadil 460, 1200
Alteplaza 613, 614, 615, 1252
Altramet 1241
Alupent 1224
Amantadina 139, 140, 141, 142, 173, 303, 934, 935, 960, 1194, 1213, 1284
Amarolfina 1062, 1077
Amaryl 1268
Ambolar 1223
Ambrohexal 1223
Ambroxol 1223
Ambroxol 361, 365, 366, 1223, 1236
Ambroxol AL 1223
Ambroxol Q 1223
Amdoxovir 921, 943
Amfebutamona 87, 90, 98, 1189, 1193, 1195
Amfepramona 107, 114, 115, 577, 689, 1194, 1261
Amfetamina 70, 98, 107, 109, 112, 114, 115
Amfotericina B 233, 709, 960, 1061, 1062, 1063, 1067, 1075, 1076, 1178
Amikacina 955, 956, 1006, 1008, 1009, 1010, 1016, 1027, 1046, 1057, 1295
Amikin 1295
Amikozit 1295
Amilaza 503
Amilorid 374, 429, 434 451, 458, 459, 711, 712
Aminofenazona 18' , 189, 197
Aminofilina 276, 525, 338, 339, 389, 390, 1198, 1225
Aminoglutetimida 880, 912, 915
Aminomix 720
Aminophyllinum Retard 1225
Aminoplasmal 721
Aminosteril 721
Aminoven 721
Aminovenos 721
Amiodarona 1228
Amiodarona 387, 396, 398, 406, 407, 408, 413, 424, 425, 951, 1228
Amiodarona 200 1228
Amiodarone-Rivo 200 1228
Amiokordin 1228
Amisulprid 68, 81, 1194, 1195, 1208
Amital 200 1205
Amitriptilin Desitin 1208
Amitriptilina 1208
Amitriptilina 86, 87, 88, 92, 93, 94, 95, 96, 102, 155, 209, 1193, 1195, 1208
Amlodipina 371, 413, 421, 428, 443, 446, 1232
Amobarbital 1205
Amobarbital 40, 41, 43, 45, 1180, 1196, 1205, 1236
Amodiachina 1081
Amoklavin 1289
Amoksiklav 1289
Amoxapina 87, 90, 91, 96, 98, 1193, 1195
Amoxicilina 1288
Amoxicilina 964, 967, 968, 969, 976, 978, 1288
Amoxicilina + acid clavulanic 978
Ampen 1288
Ampicilina 1288
Ampicilina 967, 968, 969, 970, 978, 1010, 1015, 1016, 1288
Ampicilina + sulbactam 977
Ampidar 1288
Ampisid 1289
Amprenavir 922, 923, 924, 948, 949, 1286
Amrinona 389, 390, 391
Anafranil 1208
Anakinra 839, 868
Analgin 1216
Anason 540, 569
Anastrozol 880, 1283
Ancrod 598
Androstendion 793
Anestezina 219, 224, 512, 515
Aneurina 817
Angiopent 1235
Angiotensina 426, 448, 449, 451, 457, 462, 467, 468
Anistreplaza 613, 614
Ansamicina 4046, 1057
Ansilan 1206
Antazolin 648
Anticorpi specifici anti-digoxină 1162, 1164
Antifolan 1278
Antocianozide 470, 472, 1237
Antracenozide 563, 564, 566, 1246
Anxetin 1209
Apa oxigenata 1119
A-Parkin 1213, 1284
Apicarpin 1220
Apitropin 1221
Apomorfina 68, 539, 1193
Apraclonidina 262, 285, 288, 289
Aprindina 396, 400
Aprotinina 1250
Aprovel 1235
Arava 1276
Arcoxia 1256
Arduan 1219
Arecolina 289, 292
Aredia 1261
Arginina-sorbitol 717
Argininā-sorbitol 718
Argipresina 468, 469
Argyrol 1129
Aricept 1214
Arimidex 1283
Aristin-C 1296

Arnetin 1242
Aromasin 1283
Artemeter 1081, 1088
Artemisinina 1081, 1088
Artesunat 1081, 1088, 1099
Articaina 219
Artrosilene 1255
Arutimol 1220
Asaprin 1251
ASAprin 1216, 1253
Ascovit 1274
Asdilt 1230
Asentra 1209
Asparaginaza 876, 880
Aspenter 1251
Aspikam 1251
Aspirin 1216, 1217, 1251, 1253
Astemizol 646, 649, 650, 651, 655, 656, 1002, 1067, 1154, 1258
Astmopent 1224
Astonin-H 1265
Atacand 1235
Atarax 1206
Atazanavir 922, 951
Atecor 1231
Atenocor 1231
Atenolol 1231
Atenolol 202, 261, 262, 272, 279, 280
Atenosan 1231
Atenova 1231
Atorvastatina 667, 668, 671, 672, 1260
Atovaquona 1089, 1098
Atracurium 231, 232, 1160, 1190, 1218
Atrican 250 1303
Atropina 26, 27, 139, 243, 292, 297, 298, 301, 303, 304, 306, 308, 312, 313, 325, 336, 512, 520, 530, 531, 572, 1159, 1164, 1165, 1190, 1221, 1247
Atrovent 1225
Augmentin 1289
Aulin 1256
Auranofin 619, 635
Auronal 1232
Aurorix 1210
Aurotiomalat de sodiu 619, 1257
Avandia 1268
Avelox 1297
Aventyl 1209
Avonex 1276
Axetine 1290
Axid 1242
Axycef 1292
Azaciclonol 52
Azatioprina 844, 854, 855, 1276
Azectol 1231
Azelastin 649, 651, 657, 1199, 1258
Azlmexon 868
Azitromicina 955, 999, 1000, 1003, 1057, 1293
Azlocilina 968, 979, 980, 982
Azmacort Inhaler 1226
Azodicarbonamida 921, 922
Azotat de argint 1118, 1129
Aztreonam 958, 959, 966, 997, 998
Bacampicilina 967, 976
Bacillus Calmette-Guérin 869
Bacitracina 955, 1027, 1028, 1029
Baclofen 52, 132, 133, 136, 137, 155, 156, 157, 1197, 1198, 1213
Baclofen AWD 1213
Bactrim 1297
Bambec 1224
Bambuterol 245, 253, 261, 322, 325, 330, 331, 333, 1191, 1224
Bametan 241, 245, 259, 460, 464, 1192
Bamipin 649, 651, 1199, 1258
Basiliximab 844, 861, 1276
Batrafen 1301
Batroxobina 593, 595
Baymycard 1233
Beclazone 1226
Beclocort Forte 1226
Becloforte Inhaler 1226
Beclomet Easyhaler 1226
Beclometazon 325, 350, 351, 352, 353, 354, 731, 737, 747, 846, 1226, 1264
Beconase 1264
Becotide 50 Inhaler 1226
Befeniu 1102, 1108
Belara 1271
Belmazol 1242
Bemegrida 107, 116
Benactizina 52
Benazepril 429, 448, 450, 452, 1201, 1233
Benciclan 443, 460, 461, 464, 1236
Benorilat 188, 191, 606, 618, 623
Benserazid 139, 140, 142, 143, 144, 1194, 1213
Bentonite 513, 520
Benzatinbenzilpenicilina 973, 1287
Benzatropina 139, 1190
Benzbromarona 692, 697, 699, 700
Benzil nicotinat 460
Benzilpenicilina 967, 969, 970, 971, 972, 973, 980, 1010, 1015, 1287
Benziltiouracil 757
Benzoat de benzil 1305
Benzoat de sodiu 360, 362
Benzocaina 219, 224, 226
Benzoctamina 52
Benzonatat 355
Benzperidol 68, 79
Bepridil 413, 421, 443
Beractant 367
Berlocid 1297
Berocca 1275
Berotec 1224
Betacorten 1264
Betaderm 1264
Betadine 1305
Betaferon 1277
Betalok 1232
Betalok Zok 1232
Betametazona 643, 1264
Betanecol 149, 150, 289, 292, 294, 548, 549, 550, 1175, 1190
Betanidina 438
Betaprol 1232
Betaxolol 1220, 1231
Betaxolol 1220, 1231
Betoptic 1220
Beviplex 1275
Bextra 1256
Bezafibrat 665, 1260
Bezalip 1260
Biazol 1301
Bicalutamid 880, 912, 1283
Bicarbonat de sodiu 255, 488, 499, 505, 514, 530, 532, 537, 712, 715, 1161, 1167, 1178, 1183, 1240
Bicarbonat de sodiu 1240
Bicolax 1246
Bifenilol 1124, 1305
Bifonazol 1061, 1062, 1068, 1301
Bilobil 1210
Bioclavid 1289
Biodroxil 1291
Biotina 805, 827, 828
Biperiden 139, 1190, 1213
Bisacodil 563, 566, 567, 1246
Bisacodil 1246
Biscumacetatul de etil 604
Biseptol 1298
Biseptrim 1298
Bismut subsalicilat 538, 1245
Bisolvon 1223
Bisoprolol 272, 279, 374, 376, 413, 428, 437, 1192, 1231
Bitionol 1112, 1113
Bitolterol 245, 331
Bleduran 1255
Bleocin 1281
Bleomicina 880, 907, 1281
Blocotenol 1231
Bloxan 1232
Bonefos 1261
Borat de fenilmercur 1129, 1305
Borax 1122, 1126

Borneol 505
Brainal 1233
Brequinar sodic 844
Bretilium 262, 280, 396, 398
Brexin 1255
Bricanyl 1224
Bricanyl Turbuhaler 1224
Brimonidina 262
Brivudin 922, 925, 926, 928
Brocriptin 1213
Bromazepam 52, 54, 55, 58, 60, 63, 1196, 1206
Bromazepam 1206
Bromazin 648
Bromelina 504
Bromhexin 1223
Bromhexin 10 BC 1223
Bromhexin 12 BC 1223
Bromhexina 361, 1223
Bromizoval 40, 49, 1205
Bromocriptina 68, 141, 263, 538, 1193, 1213
Bromocriptina Dorom 1213
Bromoval 1205
Bromura de calciu 40
Bromura de cetrimoniu 1127
Broncho-vaxom 870
Bronhodin 1277
Bronilide 1226
Brulamycin 1294
Budenofalk 1226, 1245, 1264
Budesonid 351, 352, 553, 559, 561, 738, 746, 747, 847, 1226, 1245, 1264
Bufenina 245, 259, 460, 1192
Buflomedil 460, 461, 464, 1236
Buformin 762, 769, 1267
Bumetanid 376, 429, 458
Bupivacaina 219, 221, 223, 226, 227, 229, 230, 1218
Bupivacaina Infosint 1218
Bupivacaine Spinal 1218
Buprenorfina 165, 166, 167, 169, 170, 173, 184, 1198
Bupropiona 87, 91, 92, 98
Buscopan 1247
Buserelin 916
Bu-Spar 1206
Buspirona 52, 53, 65, 1195, 1206
Busulfan 1278
Butamirat 350, 356, 358, 1222
Butilscopolamoniu 301, 303, 307, 530, 572, 573, 1190
Butizida 480, 481, 484
Butorfanol 165, 166, 169, 173, 174, 175, 185, 1198, 1215
Cărbune medicinal 569
Cabergolina 263, 1193, 1214
Caelix 1280
Calcifediol 811, 812
Calcijex 1273
Calciparine 1250
Calciton 200 1261
Calcitonin Hubber Nasal 1261
Calcitonina 674, 685, 686, 687, 1261
Calcitriol 810, 811, 812, 813, 857, 1273
Calidiol 1268
Calmepam 1206
Calmogastrin 1241
Calmopyrol 1255
Calmpose 1206
Calomel 1128
Calpol 1217
Calypsol 1204
Camfen 505
Campto 1281
Candesartan cilexetil 1235
Canesten 1301
Canrenona 481, 493
Cantastim 1277
Caolin 553, 557
Capecitabina 876, 880, 890, 898, 1279
Capocard 1233
Capravirin 921, 924
Capreomicina 1046, 1055
Captopril 376, 429, 431, 433, 448, 449, 450, 452, 455, 475, 515, 621, 1147, 1201, 1233, 1234
Captopril 1233, 1234
Carbacol 289, 292, 293, 294, 521, 1190, 1220
Carbamazepin 200
Carbamazepina 1211
Carbamazepine 1211
Carbasan 1211
Carbasan retard 1211
Carbazocroma 593, 595
Carbenicilina 1289
Carbenicilina 709, 968, 969, 970, 979, 980, 981, 1010, 1015, 1289
Carbenoxolon 427, 512, 535
Carbepsil 1211
Carbicol 505, 507
Carbidopa 139, 140, 142, 143, 144, 1194, 1213
Carbidopa&Levodopa 1213
Carbimazol 757, 759, 1266
Carbo medecinalis 1245
Carbocisteina 1223
Carbocisteina 361, 364, 1223
Carbocromena 413, 424
Carbonat acid de sodiu 96, 302, 327, 402, 500, 513, 516
Carbonat bazic de bismut 513
Carbonat bazic de magneziu 513
Carbonat de calciu 513, 514, 516, 517, 518, 520, 557
Carbonat de litiu 1208
Carbonat de litiu 1208
Carboplatin 1281
Carboplatina 880
Carboprostil 798, 799
Carboximetilceluloza 563
Carbromal 40
Cărbune activat 655, 1155, 1156, 1157, 1158, 1161, 1162, 1164, 1167, 1188
Carbuterol 325, 330
Cardura 1231
Cardura XL 1231
Cargosil 1284
Carizoprodol 52
Carminative vegetale 540, 568, 569
Carmustin 879, 881, 886, 887
Carrageen 563
Carteol 1220
Carteol 1192, 1220
Cartia 1251, 1253
Carumonam 997
Carvedilol 262, 272, 277, 374, 376, 436, 437, 1192, 1232
Casodex 1283
Caspofungin 1300
Caspofungina 1300
Cebion 1274, 1275
Cebion plus calciu 1275
Cec 1292
Ceclodyne 1292
Ceclor 1292
Cedax 1292
Cedrox 1291
Cefaclor 1292
Cefaclor 983, 984, 988, 994, 1292
Cefadroxil 1291
Cefadroxil 983, 984, 986, 1291
Cefaklor 1292
Cefalexin 1291
Cefalexina 984, 986, 994, 1291
Cefalotina 1289
Cefalotina 983, 986, 987, 1178, 1289
Cefamandol 964, 983, 984, 985, 988, 1290
Cefantral 1290
Cefapirina 986, 1289
Cefatrexyl 1289
Cefatrizin 983, 986
Cefazolin 1289
Cefazolina 983, 985, 986, 987, 1289
Cefepima 984, 993, 1291
Cefetamet 983, 984, 996
Cefizox 1290
Cefobid 1291
Cefonicid 984, 988, 1290
Cefoperazona 983, 984, 990, 992, 1291
Ceforanid 984
Cefort 1291

Cefotax 1290
Cefotaxim 1290
Cefotaxim 957, 958, 983, 984, 990, 991, 992, 1290
Cefotaxime 1290
Cefotaxim-hexetil 984
Cefotetan 957, 959, 983, 984, 985
Cefotrix 1290
Cefoxitina 963, 983, 989
Cefozon 1291
Cefpiron 984, 985, 1290
Cefpodoxim 984
Cefprozil 984, 990, 1292
Cefradina 983
Cefrom 1290
Ceftazidima 983, 984, 990, 992, 993, 1291
Cefteram-pivoxil 984
Ceftibuten 984, 988, 995, 1292
Ceftidin 1291
Ceftizoxim 984, 1290
Ceftriaxon 1290
Ceftriaxona 963, 983, 984, 990, 991, 1290
Cefuroxim 1290, 1292
Cefuroxim 366, 983, 984, 989, 1290, 1292
Cefuroxim-axetil 984, 989
Cefuroxime 1290
Cefzil 1292
Celebrex 1256
Celecoxib 619, 634, 1200, 1256
Celestone 1264
Celipres 1231
Celiprol 1231
Celiprolol 262, 272, 279, 413, 428, 437, 1192, 1231
Cellcept 1276
Ceolat 1245
Cephalexin 1291
Cephalin 1291
Cerebral 1236
Cerebryl 1210
Ceretec 1146
Certoparina 1250
Cerucal 1243
Cesol 1303
Cetazime 1291
Cetiedil 460
Cetirizin 646, 648, 650, 651, 656, 1199, 1258
Cetrimida
Cetrine 1258
Cevinolon 1284
Cevitil 1274
Cexyl 1291
Chimen 569
Chinidina 255, 387, 395, 396, 397, 398, 400, 401, 402
Chinidina 200
Chinina 157, 1080, 1081, 1086, 1087
Chirocaine 1218
Ciamexon 868
Ciancobalamina 585, 586, 587, 1274
Cibacen 1233
Ciclacilina 967
Ciclandelat 460
Ciclobarbital 40, 41, 43, 45, 1196, 1205
Ciclobarbital sare de calciu 1205
Ciclofosfamida 642, 644, 844, 856, 879, 881, 884, 901, 909, 1278
Ciclofovir 924
Cicloguanil 1081, 1084, 1085
Ciclopentiazida 481, 484, 485
Ciclopentolat 301, 303, 312, 313, 1153, 1190, 1221
Ciclopirox 1062, 1077
Ciclopropan 23, 26, 27, 28, 31, 253, 255, 316, 394, 1175, 1179, 1180
Cicloserina 826, 1046, 1054, 1298
Ciclosporina-A 843, 844, 848, 851, 852, 853, 854, 857, 1276
Ciclotiazida 480, 481, 484, 485
Cidofovir 922, 923, 924, 929, 930, 933
Cifran 1296
Cilazapril 429, 448, 450, 452, 1201, 1234
Cilest 1270
Cimetidina 45, 57, 60, 127, 276, 405, 408, 521, 523, 524, 525, 584, 655, 670, 868, 1092, 1113, 1199, 1241
Cimetidina 1241
Cimetidine 200 1241
Cinalozepam 1196
Cinarizin 1236
Cinarizina 443, 460, 461, 462, 540, 1155, 1236
Cinarizina 1236
Cinedil 1236
Cineol 505
Cinnarizin 1236
Cinolazepam 40, 1205
Cinoxacina 1030
Ciphin 1296
Ciplox 1296
Cipralex 1209
Cipramil 1209
Ciprinol 1296
Cipro Quin 1296
Ciprobay 1296
Ciprobid 1296
Ciprocin 1296
Ciprodar 1296
Ciprofibrat 665, 666, 1260
Ciprofloxacin 1296
Ciprofloxacina 340, 1030, 1031, 1033, 1034, 1046, 1296
Ciproheptadina 1257
Ciproheptadina 102, 208, 209, 577, 649, 1195, 1199, 1257
Ciprolen 1296
Ciproxin 1296
Ciprozone 1296
Cisaprid 548, 549, 550, 949, 951, 1194
Cisplamin 1282
Cisplatin 540, 541, 544, 892, 901, 902, 907, 909, 910, 1010, 1281, 1282
Cisplatin 1281, 1282
Cisplatina 880, 909, 910
Cisrelax 1221
Cistobil 1141
Citalopram 88, 91, 92, 101, 1195, 1209
Citarabina 856, 876, 890, 898, 1279
Citeral 1296
Citomid 1279
Citrat de magneziu 1161
Citrat de sodiu 513, 563
Cladribina 876, 880, 890, 895, 1279
Claforan 1290
Clanisen 1269
Clar 1293
Claritine 1258
Claritromicina 1293
Claritromicina 56, 387, 529, 534, 550, 1293
Clemastin 1257
Clemastina 648, 652, 653, 1199, 1257
Clenbuterol 245, 253, 261, 321, 325, 330, 331, 1192, 1224
Clevudina 922
Clexane 1250
Cliacil 1287
Clidinium 572, 573
Climara 1268
Clindamicina 233, 955, 956, 965, 966, 1001, 1004, 1006, 1294
Cliochinol 1095, 1131
Clivarin 1251
Clobazam 52, 55, 56, 57, 58, 59, 1196
Clobetasol 731, 737, 1264
Clobetasol 1264
Clobutinol 355, 356, 358, 1222
Clocortolon 731
Clodronat disodic 1261
Clofazimina 1051, 1056, 1057
Clofedanol 355, 358
Clofibrat 496
Clomifen 682, 785, 788, 789, 1270
Clomipramin 1208
Clomipramina 86, 87, 91, 92

Clonazepam 52, 53, 58, 60, 123, 124, 125, 126, 131, 155, 157, 1196, 1212
Clonidina 1230
Clonidina 52, 159, 162, 172, 202, 210, 241, 250, 262, 277, 285, 286, 287, 288, 289, 398, 428, 434, 435, 436, 554, 1193, 1230
Clonidina clorhidrat 1230
Clopamid 480, 481, 484, 487
Clopentixol 68, 78, 79
Clopidogrel 414, 473, 605, 609, 1251
Clopixol 1207
Clor 24, 40, 42, 117, 125, 487, 552, 663, 709, 710, 711, 712, 715, 716, 719, 739, 884, 909, 1107, 1118, 1120, 1121, 1167
Cloracef 1292
Cloralhidrat 40, 49, 50
Clorambucil 740, 856, 879, 881, 882, 886, 1278
Cloramfenicol 1296
Cloramfenicol 45, 127, 551, 580, 587, 765, 891, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 964, 965, 1005, 1010, 1025, 1026, 1027, 1032, 1042, 1161, 1179, 1296
Cloramina B 1121
Cloramina T 1121
Clorazepat 52, 54, 55, 57, 58, 60, 63, 1196, 1206
Clorchinaldol 1246, 1305
Clorchinaldol 553, 1090, 1095, 1131, 1246, 1305
Clordelazin 1207
Clordiazepoxid 52, 54, 55, 58, 60, 63, 133, 573, 1155, 1196, 1206
Clorfeniramina 1257
Clorfeniramina 646, 648, 651, 653
Clorfenotan 1131
Clorfenoxamina 1257
Clorfenoxamina 648, 651, 652, 653, 1199, 1257
Clorhexidina 1130, 1131, 1305
Clorhidrat de colina 149
Clorhidrat de lidocaina 1228
Clorhidrat de procaina 1218
Clormadinon 779, 1271
Clormezanona 133
Clorochina 619, 636, 1080, 1081, 1082, 1083, 1084, 1085, 1087, 1090, 1093, 1094
Cloropiramina 648, 651, 653, 1199, 1257
Cloroprocaina 219, 221
Clorotriansen 774
Clorproetazina 68, 77, 1212
Clorproguanil 1081
Clorpromazina 28, 68, 69, 71, 72, 75, 76, 77, 92, 540, 541, 572, 715, 1194, 1207
Clorpropamid 496, 697, 762, 764, 765, 766, 767, 1159, 1183
Clorprotixen 27, 68, 71, 73, 75, 78, 79, 92
Clortalidon 429, 458, 459, 480, 481, 484, 487
Clortetraciclina 1019, 1020
Clorura de aluminiu 593
Clorura de amoniu 716, 1039
Clorura de benzalconiu 1127, 1128, 1305
Clorura de calciu 712, 713, 1177
Clorura de cetilpiridiniu 1127
Clorura de potasiu 233, 711, 712
Clorura de sodiu 709, 710, 716
Clorura de sodiu 0,9% şi glucoză 5% 710
Clorura de zinc 1129
Clorura mercurică 1128
Clorura mercuroasă 1128
Clorzoxazon 1213
Clorzoxazona 133, 134
Clostilbegyt 1270
Clotiapina 68
Clotrimazol 1061, 1062, 1068, 1069, 1301
Clotrimazol 1301
Cloxacilina 967, 968, 974, 976
Clozapina 68, 69, 70, 71, 72, 75, 155, 853, 1208
Coaxil 1210
Cobalamine 584, 585, 586, 828, 830, 831, 1249
Cocaina 219, 221, 222, 226, 228, 245, 304
Codeina 166, 167, 168, 173, 183, 186, 203, 355, 357, 555, 556, 1198, 1199, 1215, 1222
Codeina fosfat 1215, 1222
Codeina fosfat 15mg 1215
Codeina fosforica 15 mg 1215, 1222
Codeine phosphate 1215, 1222
Codergocrin 461, 1235
Co-dergocrin 1235
Codetilina 166, 168, 355, 1198
Cofein natriu benzoic 1210
Cofeina 109, 1210
Cognitiv 1214
Colchicina 1262
Colchicina 692, 694, 740, 1262
Colebil 1240
Colecalciferol 810, 811, 812, 813, 1273
Colestiramina 584, 604, 633, 663, 664, 665, 754, 853
Colfosceril palmitat 367
Colina 149, 805
Colina alfoscerat 149
Colina glicerofosfat 149
Colistin 1245, 1296
Colistina 27, 553, 964, 1029, 1296
Colobutine 1244
Colospasmin 1247
Colpotrophin 1269
Complex de hidroxid de Fer (III) polimaltozat 1248
Complex de hidroxid de Fer (III) sucroza 1248
Comtam 1214
Concor 1231
Controloc 1243
Convenil 1223
Convulex 1212
Copaxone 1277
Cordamil 1228
Cordanum 1232
Cordarone 1228
Cordil 1229
Cordipin 1233
Cordipin Retard 1233
Coriandru 569
Corinfar Retard 1233
Corlan 1227
Corotrope 1227
Corsodyl Mint Mouthwash 1305
Corticotrofina 748, 749
Cortizon 726, 731, 732, 733, 734, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 746, 748
Corynebacterium parvum 869
Coryol 1232
Corzem 1230
Cosmegen 1280
Cozaar 1235
Crataegus 40
Credanil 1213
Cresantina 1124
Cresol 1123
Cristacor 1231
Cristal violet 1130
Crixivan 1286
Cromohexal 1259
Crotamiton 1133
Cruşin 563
Cuminol 1296
Cuprenil 1257
Curosurf 1226
Cusicrom 1259
Cusimolol 1220
Cutivate 1264
Cyclogyl 1221
Cycloplatin 1281
Cymevene 1284
Cynt 1230
Cytoblastin 1279
Cytostar 1279
Cytotec 1241
Dacarbazin Lachema 1278

Dacarbazina 880, 889, 1278
Daclizumab 844, 861, 1276
Dactinomicina 879, 880, 906, 1280
Dadcrome 1259
Daktarin 1301
Dalacin 1294
Dalteparina 601, 1250
Daltrizen 1278
Danaparoidul sodic 600
Danazol 795
Danofran 1244
Dantrolen 30, 33, 73, 132, 133, 1166
Dapril 1234
Dapsona 956, 1051, 1056
Darob 1232
Dartelin 1235
Daunoblastina 1280
Daunorubicina 880, 899, 905, 906, 1280
Daverium 1214
DDT 751, 1131
Debridat 1244
Decametoniu 231, 296, 297, 317, 1175, 1190
Decanofort 1272
Decaris 1304
Declophen 1253
Decortin 1265
Deferoxamina 1157, 1167
Deflamon 1303
Delavirdina 947, 951
Demecariul 290
Demeclociclina 1019, 1020, 1023, 1024
Demetil 1237
Demetiltubocurarina 231, 232
Demoxitocina 798, 799
Dendrid 1284
De-Nol 1243
Deodan 869
Deoxispergualin 844, 856
Depakine 1212
Depo Provera 1269
Depo-Medrol 1265
Dequaliniu 1127
Dermatin 1301
Dermazin 1298
Dermovate 1264
Dermozol 1301
Desacetillanatozid C 378
Desaminooxitocina 798
Desipramina 86, 87, 94, 96, 155
Desirudin 1251
Deslanozid 378, 379, 1227
Deslanozid 1227
Desloratadina 649, 651, 1199, 1258
Desmopresina 468, 496, 497, 1239
Desogestrel 779, 784, 790, 1270, 1271
Desonid 731, 738, 746
Desorelle 1270
Desoxiribonucleaza 1224
Detajmium 396
Detergenţi amfolitici 1128
Detergenţi anionici 1127
Detergenţi cationici 1127
Detergenţi neionici 1128
Detrunorm 1221
Detrusitol 1221
Dexagrane 1264
Dexamed 1264
Dexametazon 731, 732, 734, 737, 738, 740, 742, 745, 746, 747, 750, 902, 915, 1200, 1264
Dexametazon 1264
Dexamfetamina 107, 109, 113
Dexfenfluramina 102, 107, 114, 115, 577, 689, 1194, 1195
Dexir 1222
Dexketoprofen 619, 1200, 1254
Dexona 1264
Dextran 40 705, 706
Dextran 70 705, 706
Dextriferon 584
Dextrometorfan 173, 355, 356, 357, 1198, 1222
Dextromoramida 166, 180
Dextropropoxifen 162, 166, 173, 180, 182, 183, 1198
Dezoxicorticosteron 747, 748
Dezoxiribonucleaza 363
DHC Continus 1215
Diabrezide 1268
Diacord 1230
Diacordin 1230
Diakarmon 1294
Diamalin 1282
Diamox 1238, 1242
Diaprel 1268
Diatrizoat sodic 1137, 1138
Diazepam 26, 36, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 92, 96, 117, 123, 124, 133, 134, 298, 512, 519, 523, 527, 529, 530, 657, 1051, 1155, 1157, 1167, 1168, 1196, 1206
Diazepam 1206
Diazoxid 431, 432, 439, 441, 1159, 1167, 1168, 1176
Dibenamina 262, 267, 1192
Dicarbocalm 1241
Dicloberl 1253
Diclofenac 1253
Diclofenac 619, 620, 624, 692, 1200, 1253
Diclofenac A.L. 1253
Diclofenac Duo 1253
Diclofenac sodic 1253
Diclogesic 1253
Dicloramina T 1121
Diclotard 1253
Dicloxacilina 967, 968, 974, 976
Didanosin 1066, 1286
Didanozina 943, 945, 948
Didrogestron 779, 783, 1269
Dienestrol 774
Dienogest 779, 784
Dietilcarbamazina 1103, 1108
Dietilstilbestrol 774, 793, 913, 916
Difabiol 1237
Difenadiona 604
Difenoxilat 553, 554, 555, 556
Difenoxin 553, 554, 555, 1199
Difetarsona 1095
Diflazon 1300
Difloxacina 1030
Diflucan 1300
Diflunisal 1216, 1253
Diflunisal 188.191, 195, 618, 623, 1216, 1253
Difrarel 1237
Di-gel 1241
Digitoxina 45, 127, 378, 379, 383, 385, 398
Dignobroxol 1223
Digoxin 1227
Digoxina 375, 376, 378, 379, 383, 385, 386, 397, 629, 1164, 1227
Dihidralazina 429, 436, 439
Dihidrocodeina 166, 167, 182
Dihidroemetina 1093
Dihidroergocriptina 140, 1214
Dihidroergotamina 201, 202, 204, 205, 263, 264, 265, 467, 468, 469, 1191, 1194
Dihidroergotoxina 262, 263, 264, 265, 460, 461, 1192, 1235
Dihidrofoliculina 774, 777
Dihidrotahisterol 810, 812, 813, 1273
Dihidrotestosteron 524, 793, 795, 796, 797
Diiodoxichinolina 1095
Diklofen 1253
Dilatrend 1232
Dilceren 1233
Diloxanid 1093
Diltiazem 1230
Diltiazem 127, 202, 396, 398, 399, 409, 410, 413, 421, 422, 428, 432, 433, 443, 445, 446, 447, 474, 851, 1155, 1230
Diltiazem hydrochloride 1230
Dilzem 1230
Dimeticon 568, 569, 1240, 1245, 1247
Dinicord retard 1229
Diniter 1229

Dinoprostum 798, 799, 800, 1272
Dionina 355
Diosmectita 553, 557, 558, 1245
Diosmin 470, 472
Diovan 1235
Dipeptiven 721
Diphereline 1283
Dipiridamol 411, 413, 424, 461, 605, 607, 608, 1198, 1230, 1251
Dipiridamol 1230, 1251
Diprivan 1204
Diprophos 1264
Diritromicina 955, 1000, 1003, 1293
Disopiramida 396, 398, 400, 402, 1051
Dispamox 1288
Dissenten 1244
Distigmina 290, 294, 295, 298, 1191, 1221
Divascan 1217
Diycnone 1249
Dobesilat de calciu 470, 472, 1237
Dobutamin Solvay 1227
Dobutamina 144, 240, 241, 245, 253, 260, 388, 389, 1154, 1178, 1191, 1227
Dobutrex 1227
Docetaxel 880, 901, 1280
Docosanol 921, 923, 924, 931
Docusat 563, 567, 568
Dodecildiaminoetiglicina 1128
Dofetilida 396, 406
Dolasetron 540, 545
Dolean pH 8 1216, 1253
Dolobid 1216, 1253
Doltard 1215
Domperidon 540, 541, 543, 544, 548, 549, 550, 1194, 1243
Donepezil 150, 151, 1191, 1214
Dopamin AWD 1227
Dopamin Solvay 200 1227
Dopamina 67, 68, 114, 139, 140, 141, 143, 239, 245, 253, 260, 261, 285, 384, 388, 389, 462, 647, 1154, 1178, 1181, 1182, 1191, 1194, 1227
Dopamina clorhidrat 1227
Dopegyt 1231
Dormicum 1205
Dornaza alfa 361, 363, 1224
Dostinex 1214
Dostirav 1221
Doxacurium 231, 232, 233, 1190
Doxapram 107, 116, 314
Doxazosin 262, 268, 269, 428, 437, 438, 1192, 1231
Doxepina 87, 88, 91, 93, 95, 96, 102, 209, 572, 1193, 1195, 1208
Doxiciclina 1295
Doxiciclina 264, 964, 1019, 1020, 1022, 1023, 1057, 1295
Doxilek 1237
Doxium 1237
Doxolem 1280
Doxorubicin 1280
Doxorubicina 880, 901, 905, 906, 1280
Doxydar 1295
Dozasin 1231
Dozic Haloperidol 1207
Driptane 1221
Droperidol 1204
Droperidol 27, 68, 75, 79, 80, 179, 1194, 1204
Dropil 1220
Drotaverina 572, 573, 575, 1247
d-Tubocurarina 231, 232, 234, 235, 243, 645, 1160, 1190
Duador 1303
Dulcolax 1246
Duomox 1288
Duphalac 1246
Duphalac Dry 1246
Duphaston 1269
Duracef 1291
Durogesic 1215
Dustapalin 1247
Dynabac 1293
Dynastat 1256
Ebastin 649, 651, 657, 1199, 1258
Ebixa 1214
Ecobec 1226
Ecomi 1301
Econ 1301
Econazol 1061, 1062, 1068, 1070, 1301
Ecotiofat 290, 294, 300, 1191
Ederen 1238, 1242
Edicin 1295
Ednyt 1234
Edrofoniu 290, 294, 295, 298, 299, 1191
Edronax 1210
Efalizumab 864
Efavirenz 921, 923, 947, 948, 949, 951, 1286
Efectin 1210
Efedrina 1224, 1236
Efedrina 239, 245, 249, 252, 253, 257, 258, 261, 317, 322, 325, 330, 331, 384, 468, 1191, 1193, 1224
Efferalgan 1217
Efitard 1287
Efloran 1303
Eflornitina 1100
Eglonyl 1208
Egylok 1232
Ektebin 1298
Eldisine 1279
Elmetacin 1254
Elocom 1265
Eloxatin 1282
Elugel 1305
Emepronium 301, 303, 309, 310, 1190, 1221
Emeset 1244
Emetina 1092, 1093, 1114
Emetiral 1207, 1244
Emetostop 1258
Emivirin 924
E-mox 1288
Emtricitabina 943, 947
Enalap 1234
Enalapril 376, 429, 431, 448, 449, 450, 452, 454, 475, 1147, 1201, 1234
Enalapril 1234
Enalapril Lachema 1234
Enap 1234
Enarenal 1234
Enbrel 1276
Encainida 396, 405
Encephabol 1211
Encephabol forte 1211
Endotelon 1237
Endoxan 1278
Endoxan-Asta 1278
Enelbin 1236
Enerbol 1211
Enfluran 23, 24, 28, 29, 30, 31, 33, 1196, 1204
Enfuvirtida 951
Enoxacina 1030, 1033, 1035
Enoxaparina 604, 1250
Enoximona 389, 390
Enprostil 512, 521, 536, 537, 1200
Entacapon 140, 141, 142, 143, 144, 1194, 1214
Entecavir 942
Entocort 1264
Epalrestat 762, 772
Ephamox 1288
Ephicilin 1288
Ephicord 1234
Ephitensin 1231
Epicilina 967
Epicocillin 1288
Epicogel 1241
Epifenac 1253
Epilat Retard 1233
Epimestrol 785
Epinor 1297
Epiprazol 1242
Epirubicina 880, 1280
Episindan 1280
Epitrim 1298
Epivir 1285, 1286
Epoetina 1249
Epomax 1249

Epoprostenol 460, 605, 607, 1200
Eprex 1249
Eprosartan 429, 448, 452, 455, 1201, 1235
Eptifibatida 611, 1251
Ercefuryl 1246
Erdosteina 361, 1224
Eremfat 1298
Ergocalciferol 810, 811, 812, 813, 1273
Ergoceps 1235
Ergomet 1272
Ergometrina 263, 798, 801, 1272
Ergotamina 111, 201, 204, 209, 263, 264, 265, 467, 468, 469, 1194
Ergotoxina 263
Eritro 1293
Eritromicina 56, 127, 264, 340, 387, 550, 604, 655, 668, 709, 955, 956, 999, 1000, 1002, 1003, 1005, 1293
Eritromicina 1293
Eritropoetina 579, 589, 590
Erolin 1258
Ertapenem 997
Eryc 1293
Eryhexal 1293
Erythrodar 1293
Erythromycin Rivo 1293
Erytro-Teva 1293
Escitalopram 1209
Esculina 472
Eskazole 1303
Esmeron 1219
Esmolol 262, 272, 279, 396, 399, 406, 1154, 1158, 1168, 1192
Esomeprazol 521, 526, 528, 529, 1242
Espumistan 1247
Esquel 1268
Estazolam 55, 1155
Esterii acidului p-oxibenzoic 1126
Estival 1223
Estracyt 1282
Estraderm TTS 1268
Estradiol 1268
Estradiol 679, 682, 683, 775, 776, 777, 778, 790, 1268
Estramustin 880, 1282
Estreva 1268
Estriol 719, 774, 777, 1269
Estriol Salbe 1269
Estrofem 1268
Etacridina 1130
Etambutol 696, 946, 959, 967, 1046, 1047, 1048, 1050, 1051, 1053, 1057, 1058, 1299
Etambutol 1299
Etamsilat 593, 596, 1249
Etamsilat 1249
Etanercept 638, 844, 861, 1276
Etanol 83, 191, 226, 419, 1122, 1124, 1153, 1172, 1174
Etclorvinol 40
Eter dietilic 23
Ethrane 1204
Etidocaina 219
Etidronat 675, 676, 677, 678, 701
Etilefrina 245, 253, 258, 317, 388, 1191
Etilenglicol 1122
Etilestranol 796
Etinilestradiol 682, 774, 776, 777, 778, 790, 793, 913, 1269, 1270, 1271
Etinilestradiol 1269, 1270, 1271
Etinodol 779
Etionamida 1046, 1049, 1053
Etisteron 779, 784
Etodolac 619, 633
Etofenamat 619, 1255
Etoform 219, 226
Etomidat 23, 24, 1196, 1204
Etomidat Lipuro 1204
Etoposid 880, 899, 902, 903, 907, 910, 1279, 1280
Etoposide 1279, 1280
Etoricoxib 619, 1200, 1256
Etosuximida 123, 125, 1212
Etotoina 123
Etretinat 807, 809
Euciprin 1296
Euflavina 1130
Eugenol 1123, 1124
Euphyllin Quick 200 1225
Eurespal 1226
Europirin 1216, 1253
Europirin T 1216, 1253
Europril 1234
Eurozepam 1206
Euthyrox 1265
Euvirox 1284
Evartan 1232
Evista 1261
Exametazim 1146
Exelon 1214
Exemestan 880, 912, 915, 1283
Exluton 1271
Exoderil 1302
Extra Strength Non Aspirin 1217
Ezerina 293, 1170
Factorii coagulării 591, 594, 816
Falicard 1228
Falicard Long 1228
Famciclovir 922, 924, 925, 927, 928, 960, 1284
Famodar 1241
Famodin 1269
Famosan 1241
Famotak 1241
Famotidina 1241
Famotidina 521, 525, 1199, 1241
Famvir 1284
Farconcil 1288
Farcopril 1234
Farcorelaxin 1247
Fareston 1283
Farlutal 1269, 1282
Farmorubicin 1280
Farnochinona 815
Fasigyn 1303
Faspic 1254
Fastum Gel 1255
Febricet 1217
Feldene 1255
Felipresina 468
Felodipin AL 1232
Felodipina 371, 413, 421, 428, 443, 1232
Fem 7 1268
Femara 1283
Femoden 1270
Femovan 1270
Femseven 1269
Fenacemid 123, 131
Fenacetina 189
Fenazona 188
Fendilina 413, 421, 428
Fendimetrazina 107
Fenelzina 87, 89, 104, 105, 139
Feneturida 123
Fenfluramina 102, 114, 115, 577, 689, 1194, 1195
Fenicul 540, 569
Fenilbutazona 1255
Fenilbutazona 405, 604, 619, 620, 629, 695, 765, 1200, 1255
Fenilefrina 239, 241, 245, 249, 253, 258, 467, 1191
Fenilmercuriborat 1129
Fenilpropanol 505
Feniramina 648
Fenitoin 1211
Fenitoina 123, 124, 125, 127, 128, 129, 1211
Fenmetrazina 107, 114, 577, 1193, 1194
Fenobarbital 1211
Fenobarbital 40, 42, 43, 45, 46, 123, 124, 125, 126, 127, 191, 277, 340, 402, 505, 585, 664, 715, 776, 812, 849, 885, 902, 948, 951, 1027, 1113, 1157, 1161, 1173, 1180, 1196, 1211
Fenofibrat 1260
Fenofibrat 665, 666, 1260
Fenol 1118, 1119, 1122, 1123, 1124, 1127, 1305
Fenolftaleina 563, 564, 566, 567
Fenorin 1223
Fenosept 1305
Fenoterol 240, 245, 253, 259, 325, 330, 331, 337, 802, 803, 1158, 1192, 1224, 1272

Fenoxedil 460
Fenoxfenadina 1199, 1258
Fenoxibenzamina 262, 267, 460, 1192
Fenoximetilpenicilina 967, 969, 974, 1287
Fenpipramida 301, 303, 572, 573, 1190
Fenprobamat 133
Fenprocumona 602, 604
Fenspirid 325, 1226
Fensuximida 123
Fentanil 27, 164, 170, 172, 174, 175, 178, 179, 1198, 1204, 1215
Fentanyl 1204
Fentermina 107
Fenticonazol 1061, 1068, 1301
Fentolamina 262, 267, 287, 460, 1192
Fericolinat 1248
Ferplex 1248
Ferretab 1248
Ferrograd Folic 1248
Ferrograd-C 1248
Ferro-Gradumet 1248
Ferronat 1248
Ferrum Hausmann 1248
Fer-Sol 1248
Ferucarbotran 1143, 1144
Festal 1240
Fevarin 1209
Fibrina umană 592, 593
Ficina 504
Fier 112, 364, 441, 502, 503, 515, 516, 519, 520, 563, 579, 580, 581, 583, 584, 590, 592, 616, 697, 706, 833, 834, 835, 906, 907, 1022, 1023, 1024, 1033, 1248
Fier polimaltozat 1248
Fier sorbitex 584
Finlepsin 1211
Fiobilin 1240
Fitomenadiona 593, 815, 817, 1249, 1274
Fitomenadiona 1249, 1274
Fizostigmina 27, 150, 151, 290, 295, 1165, 1170, 1171
Flagyl 1303
Flamexin 1256
Flarex 1264
Flavonoide 470, 472, 593, 596
Flavopiridol 921
Flavotan 1210
Flebocortid 1264
Flecainida 396, 398, 405, 1228
Fleroxacina 1030, 1035
Flexen 1255
Flixonase 1264
Flixotide 1226
Flixotide Nebules 1226
Flonidan 1258
Flonivin BS 1245
Florantirona 505
Florura de sodiu 1261
Flosteron 1264
Floxacrina 1081
Floxet 1209
Floxuridina 876, 880, 890, 898
Fluanxol depot 1207
Fluaton 1264
Flucinom 1283
Flucitozina 1062, 1064, 1075, 1076
Flucloxacilina 967, 974
Fluconazol 550, 849, 951, 960, 961, 1061, 1062, 1070, 1071, 1072, 1073, 1078, 1300
Flucovim 1300
Fludara 1279
Fludarabina 876, 1279
Fludrocortizon 739, 742, 748, 1265
Flufenazina 68, 71, 72, 75, 76, 77, 1194, 1207
Fluifort 1223
Fluimucil 1223
Flumazenil 47, 48, 49, 52, 59, 61, 211, 1155, 1162, 1167, 1169, 1170, 1196
Flumetazon 737, 1264
Flumetol S 1264
Flunarizina 209, 210, 443, 461
Flunisolid 351, 731, 738, 747, 847, 1226
Flunitrazepam 40, 46, 47, 52, 55, 58, 1196, 1205
Flunitrazepam 1205
Fluocim 1209
Fluocinolon 731, 738, 746
Fluocortolon 737, 746, 1264
Fluorometolon 737, 1200, 1264
Fluorouracil 832, 868, 897, 910, 928, 1279
Fluostigmina 290, 294, 300
Fluothane 1204
Fluoxetin 1209
Fluoxetina 90, 91, 92, 101, 102, 103, 1195, 1209
Fluoximesteron 795, 796
Fluoxin 1209
Flupentixol 68, 69, 78, 1194, 1207
Fluran 1209
Flurandrenolid 731
Flurazepam 40, 52, 55, 57, 60, 1155
Flurbiprofen 606, 625, 1254
Fluroblastin 1279
Fluseminal 1297
Fluspirilen 68, 80
Flutamid 880, 912, 914, 1283
Flutamida 1283
Flutan 1283
Fluticason 325, 350, 1226, 1264
Flutrimazol 1301
Fluval 1209
Fluvastatina 667, 668, 1260
Fluvoxamina 91, 92, 101, 1195
Folcodina 355
Follculina 774
Folinat de calciu 832, 1172
Folitropin alfa 787, 1270
Folitropin beta 787, 1270
Folitropina 786
Follegon 1270
Fomivirsen 922, 923, 924, 933
Forane 1204
Forgenac 1253
Forlax 1246
Formaldehida 639, 1125
Formestan 880, 912, 915, 1283
Formoterol 245, 253, 261, 322, 325, 330, 331, 333, 1158, 1192
Fortified Procaine Peniciline 1287
Fortovase 1286
Fortral 1215
Fortrans 1246
Fortum 1291
Fortwin 1215
Fosamax 1261
Foscarnet 921, 922, 923, 924, 930, 932, 933, 960
Foscavir 924
Fosfat de aluminiu 513, 519
Fosfat de codeina 1215
Fosfat de codeina 15 mg 1222
Fosfat de sodiu 505, 516, 731, 743, 744, 746
Fosfat disodic 513, 563, 709
Fosfat monosodic 563, 709
Fosfatidil colina 149
Fosfomicina 1299
Fosinopril 429, 448, 450, 452, 1201, 1234
Fotemustin 879, 881, 886, 887, 1278
Fragmin 1250
Framex 1209
Fraxiparine 1250
Frebini 721
Frenasma 1225, 1257
Fresubin 721
Fromilid 1293
Frontin 1206
Fructoza 584, 719
Fructoză 20 %
FSH 773, 775, 785, 786, 787, 788, 914, 916, 1153
Ftalilsulfatiazol 1036, 1037, 1040
FTY720 843, 844, 857
Fulsed 1205
Fumarat feros 584, 1248

Fungicide 1300
Furazolidon 1246, 1298
Furazolidona 1043, 1044, 1246, 1298
Furix Retard 1238
Furorese 1238
Furosemid 1238
Furosemid 106, 374, 376, 383, 429, 431, 432, 442, 458, 459, 1238
Fusid 1238
Gabapentin 123, 124, 125, 1197, 1212
Gabitril 1212
Gadodiamida 1143
Gaiacolsulfonat de potasiu 360
Galamina 231, 232, 234, 1160, 1190
Gallopamil 409, 413, 421, 443
Ganciclovir 852, 922, 923, 924, 926, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 946, 960, 1284
Gastralgine 1241
Gastrizin 1243
Gastrofait 1243
Gastrografin 1137
Gastrosidin 1241
Gelaspon 1250
Gelatina 592, 593, 707
Gelofusine 705, 707
Gemcitabina 876, 880, 890, 899
Gemeprostum 798, 800
Gemfibrozil 665, 666, 668, 1260
Genefadrone 1281
Gentamed 1294
Gentamicin 1294
Gentamicin Sulphate 1294
Gentamicina 955, 956, 980, 1005, 1006, 1008, 1009, 1014, 1015, 1016, 1017, 1294
Gentamicine Leurquin 1294
Gentamycin Biochemie 1294
Genticol 1294
Gerodorm 1205
Gertocalm 1242
Gestoden 779, 784, 790, 1270, 1271
Gestonorona 779
Gichtex 1262
Gilemal 1267
Gilucor 1232
Ginkgo biloba 118, 121, 152, 153, 460, 461, 462, 464, 1210
Ginkogink 1210
Glafenina 189
Glatiramer acetat 157, 863, 1277
Glaucina 355
Glaveral 1242
Glibenclamid 1267
Glibenclamida 1267
Glibil 1267
Glicerina 1247
Glicerol 133, 415, 718, 720, 1122, 1184
Gliclazid 762, 767, 768, 1159, 1268
Glidiet 1268
Glimepirid 1159, 1268
Glipizid 1268
Glipizid 762, 764, 766, 767, 1159, 1268
Gliquidon 762, 767, 768, 1268
Glubifer 1248
Glucagon 276, 533, 552, 685, 726, 765, 1154, 1155, 1159, 1162, 1171
Glucobay 1268
Gluconat de calciu 713, 715, 1155, 1177, 1178, 1183
Gluconat feros 584, 1248
Gluconat feros 1248
Glucophage 1267
Glucotrol 1268
Glucoza 487, 488, 706, 710, 718, 752, 761, 972, 1172
Glurenorm 1268
Glutamat feros 583, 1248
Glutaminol 717
Glutaraldehida 1118, 1125
Glutarom 717
Glutetimid 1205
Glutetimida 40, 1205
Gonadorelina 785, 788
Gonadotropina corionica 786, 787, 1270
Gonal 1270
Gopten 1234
Gordox 1250
Goserelin 880, 1282
Grandaxin 1206
Granisetron 540, 545, 546, 1195, 1244
Grenis 1297
Grenis Oflo 1297
Grenis-Cipro 1296
Grippostad Hot 1217
Griseofulvin 1300
Griseofulvina 792, 1061, 1062, 1077, 1300
Guaifenesina 133, 360, 361, 363, 1222
Guanabenz 262, 285, 428, 435
Guanadrel 428, 438
Guanetidina 255, 262, 280, 281, 283, 287, 428, 438, 1193
Guanfacina 428
Gumbix 1250
Gyne Lotrimin 1301
Gynipral 1272
Gyno-Canesten 1301
Gyno-Daktarin 1301
Gyno-Travogen 1301
Gynozol 1301
Haemaccel 705, 707
Haemiton 1230
HAES-steril
Halazona 1121
Haldol 1207
Halofantrina 1080, 1081, 1088
Haloper 1207
Haloperidol 1207
Haloperidol 68, 69, 71, 74, 75, 79, 80, 83, 106, 153, 155, 211, 260, 1154, 1166, 1194, 1207
Haloperidol decanoat 1207
Haloprogin 1062, 1077
Halotan 23, 24, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 1147, 1156, 1175, 1176, 1179, 1180, 1196, 1204
Halothane liquid 1204
Haloxan 1278
HCG 786
Helex 1206
Helmintox 1304
Helpocerin 1298
Helpoderm 1264
Hemicelulaza 504, 1240
Hemocoagulaza 595
Heparin 1250
Heparina 27, 415, 594, 598, 599, 600, 601, 603, 615, 621, 645, 721, 1158, 1177, 1250
Heparina 1250
Heparinoizi 470, 600
Herceptin 1281
Herpesin 1284
Hexaciorciclohexan 1132
Hexaclorofen 1124
Hexestrol 774, 778, 1269
Hexobarbital 23, 34, 42
Hexoprenalina 245, 259, 802, 803, 1272
Hidonac 1223
Hidralazina 278, 283, 429, 436, 439, 1176
Hidroclorotiazida 376, 429, 434, 457, 458, 459, 480, 481, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 1238
Hidrocodona 166, 167, 168, 1198
Hidrocortizon 325, 327, 350, 353, 354, 644, 726, 727, 731, 732, 733, 734, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 756, 790, 1064, 1200, 1264
Hidrocortizon 1264
Hidrocortizon Acetat 1264
Hidrocortizon Hemisuccinat 1264
Hidrolizat de colagen 512, 535
Hidrolizat de creier 118
Hidromorfona 166, 167, 178, 1198

Hidrotalcit 513, 520, 1241
Hidroxicarbamida 880, 1282
Hidroxiclorochina 619, 636, 638, 1081, 1083, 1084, 1303
Hidroxid de aluminiu 514, 533
Hidroxietil amidon 704
Hidroxizin 1206
Hidroxizina 27, 52, 1206
Hidroxocobalamina 585, 587, 828, 831
Hipocloriți 1121
Hiposerpil 1231
Hirudina 598, 600
Hismanal 1258
Histac 1242
Histadin 1259
Histalong Junior 1258
Histamina 157, 159, 324, 426, 462, 500, 501, 523, 618, 640, 641, 644, 645, 646, 647, 648, 651, 659
Histodil 1241
Hivid 1286
H-Ketotifen 1225, 1257
HMG 787
H-Norfloxacin 1297
Holetar 1268
Homatropina 301, 303, 312, 313, 1190
Hormon foliculostimulant 773, 786
Hotemin 1255
Humaject 1266
Humalong 1266
Humegon 1270
Humex 1222, 1224
Humex Expectorant 1224
Humulin 1266, 1267
Hycamtin 1281
Hydergin 1235
Hydrea 1282
Hydrocortisone 1265
Hydrocortisone Na Succinat 1265
Hydroxicarbamide 1282
Hypnogen 1205
Hypoten 1231, 1234
Hypotensor 1234
Hytrin 1231
Hytrin Starter Pack 1231
Ibandronat 675, 677
Ibugesic 1254
Ibumetin 1254
Ibuprofen 1254
Ibuprofen 105, 162, 203, 215, 619, 620, 625, 692, 695, 1200, 1254
Ibusan 1254
Ibutilida 396, 398, 406
Idarubicina 880, 905, 1280
Idoxuridina 929, 1284
Idrociclamida 133
Ifosfamida 879, 881, 885, 1278
Iletin 1266, 1267
Iletin II lente 1266
Iletin II NHP 1266
Ilomedin 1251
Iloprost 466, 605, 607, 1200, 1251
Ilosone 1293
Imexon 868
Imigran 1217
Imipenem 957, 958, 959, 994, 996, 997, 1057, 1058
Imipenem + cilastatin 1292
Imipramina 86, 87, 88, 92, 94, 96, 102, 1193, 1195
Imiquimod 923, 952
Imodium 1244
Imovane 1205
Imuran 1276
Indacrinona 480
Indapamid 429, 458, 459, 480, 481, 484, 488, 489, 1238
Indapamide 1238
Indecainida 396, 405
Inderm 1293
Indinavir 550, 922, 923, 924, 948, 949, 950, 1286
Indinavir 1286
Indobufen 606
Indometacin 1254
Indometacina 606, 619, 620, 624, 625, 694, 1254
Infergen 1277
Infesol 40
Infliximab 638, 844, 861, 1276
Infusamin 10%
Inhibace 1234
Innogem 1260
Innohep 1251
Inozitol nicotinat 460
Insulatard Penfill 1267
Insulin HM 1266
Insulin Lente MC 1266
Insulin Mixtard 1267
Insulin monotard HM 1266
Insulin monotard MC 1266
Insulin semilente MC 1267
Insulin Ultratard 1267
Insulina 27, 715, 719, 721, 761, 762, 763, 764, 765, 771, 782, 1158, 1266, 1267
Insulina (porcina) 1266
Insulina (umana) 764, 1267
Insulina aspartat 1266
Insulina glarcin 1267
Insulina lispro 1266
Insuman 1266, 1267
Integrelin 1251
Interferon alfa 2a 1285
Interferon alfa 2b 1285
Interferon alfacon-1 1277
Interferon beta 1a 1276
Interferon beta 1b 1277
Interleukine 617, 674, 727, 850, 867
Intralipid 721
Intron-A 1285
Invirase 1286
Invoril 1234
Iod 106, 759, 760, 761, 1121, 1266
Iod radioactiv 760
Iodamida 1137
Iodina 1305
Iodis-T 1305
Iodixanol 1140
Iodofori 1121
Iodopolividon 1122
Iodosept 1305
Iodura de potasiu 1265
Ioduri 360, 363, 760
Iohexol 1138
Iopamidol 1138
Iopamiro 1139
Iopromid 1139
Iotrolan 1139
Ipaton 1251
Ipeca 360, 539, 540, 1092, 1161, 1184
Ipolipid 1260
Ipratropium 301, 303, 311, 312, 325, 336, 337, 572, 1190, 1225
Ipravent 20-Inhaler 1225
Irbesartan 429, 448, 452, 455, 1201, 1235
Irinotecan 880, 905, 1281
Iscador M 1277
Isicom 1213
Iso Mack 1229
Isoconazol 1061, 1068, 1301
Isodinit 1229
Isodinit retard 1229
Isofluran 23, 24, 29, 30, 31, 33, 1196, 1204
Isoflurane 1204
Isoptin 1228
Isoptin RR 1228
Isoptocarpine 1220
Isorel-A 1277
Isosorbid 1229
Isosorbid dinitrat 1229
Isosorbid dinitrat 413, 415, 418, 419, 1229
Isosorbid mononitrat 413, 415, 416, 418, 419, 1229
Isosorbide dinitrat 10 mg 1229
Isovist 1139
Isoxuprina 464, 1192
Ispagula 563
Isradipina 428, 446
Isteropac 1137
Itraconazol 56, 529, 655, 849, 960, 961, 1062, 1071, 1072, 1300

Ivermectina 1109
Ixel 1210
Izocarboxazid 202
Izocon 1301
Izoltil 1288
Izoniazida 127, 826, 946, 1046, 1047, 1048, 1050, 1054, 1057, 1157, 1298
Izopropanol 1125
Izoprenalina 245, 252, 253, 260, 276, 321, 325, 330, 331, 333, 384, 1178, 1181, 1227
Izoproterenol 245, 1154, 1155, 1158, 1162, 1178, 1181, 1182
Izosorbid 481
Izotretinoin 807
Jalapa 563
Jodid 1266
Jodthyrox 1265
Josamicina 1000, 1002, 1293
Josidol 1305
Julphamox 1288
Jumex 1214
Junior Meltus 1222
Kabiven 721
Kalidinogenaza 460, 464
Kamiren 1231
Kanamicina 1294
Kanamicina 715, 955, 966, 1006, 1007, 1008, 1009, 1012, 1046, 1178, 1294
Karbapin 1211
Kefadim 1291
Keflex 1291
Keforal 1291
Kefzol 1289
Keratyl 1272
Kestine 1258
Ketamina 23, 24, 26, 27, 36, 173, 305, 1197, 1204
Ketamine Panpharma 1204
Ketanserina 262, 605, 608
Ketarfen 1225, 1257
Ketazolam 55
Ketek 1293
Ketoconazol 1300, 1301
Ketoconazol 56, 528, 529, 550, 604, 655, 668, 849, 851, 960, 961, 1061, 1062, 1066, 1068, 1071, 1072, 1073, 1300, 1301
Ketof 1225, 1258
Keto-Gal 1225, 1258
Ketonal 1255
Ketoprofen 1255
Ketoprofen 619, 620, 626, 1200, 1255
Ketorol 1254
Ketorolac 619, 1200, 1254
Ketostin 1300
Ketotifen 325, 350, 644, 649, 1199, 1225, 1257, 1258
Ketotifen 1225, 1257, 1258
Ketotifen 1 mg 1225, 1258
Kinidin Durules 1227
Kirin 1299
Klacid 1293
Klimicin 1294
Klindan 1294
Klion 1303
Kodan Tinktur Forte 1305
Kreon 1240
Kytril 1244
Labetalol 262, 271, 272, 273, 436, 437, 1192
Lacidipina 371, 428, 443, 1233
Lacipil 1233
Lactat de sodiu 711, 714, 715
Lactat de sodiu 715
Lactobacillus acidophilus 553, 561
Lactobacillus casei 561
Lactobionat de eritromicina 1293
Lactulose AL Sirop 1246
Lactulosum Sirop 1246
Lactuloza 565, 566, 716, 1246
Laevolac 1246
Lamictal 1212
Lamisil 1300, 1302
Lamivudin 921, 922, 923, 924, 928, 938, 940, 941, 943, 944, 949, 950, 1285, 1286
Lamotrigin 123, 124, 125, 126, 127, 211, 1197, 1212
Lanacine 1294
Lanatozid C 378, 379, 382, 1164
Lanoxin 1227
Lanreotid
Lansoprazol 521, 526, 529, 538, 1242
Lantus 1267
Lanvis 1279
Lanzap 1242
Lasix 1238
Lasoprol 1242
Latamoxef 983, 984, 985
Laurina 1271
Laxamag 1246
Laxatol 1246
L-deprenil 140
Lecitine 118, 505
Leflunomida 844, 853, 857, 1276
Lekoklar 1293
Lemesil 1256
Lemod Solu 1265
Lendacin 1290
Lenitral 1229
Lentaron Depot 1283
Lente MC 1266, 1267
Leponex 1208
Lercanidipina 371, 443, 446, 1233
Lergotril 140, 1193
Leridip 1233
Lerivon 1209
Lescol 1260
Letizen 1258
Letrozol 880, 912, 915, 1283
Leucovorin 832, 891, 892, 897, 1172, 1173
Leukeran 1278
Leuprorelina 880, 1282
Levamisol 868, 1103, 1107, 1304
Levarterenol 254, 1178, 1180
Levobupivacaina 219, 1218
Levocabastina 657
Levocetirizin 648, 1258
Levodopa 78, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 146, 211, 515, 538, 541, 576, 1213
Levodopa+benserazid 1213
Levodopa+carbidopa 1213
Levodropropizina 355, 1225
Levofloxacina 1297
Levomepromazin 1207
Levomepromazina 68, 69, 71, 76, 77, 92, 1194, 1207
Levonorgestrel 779, 792, 1271
Levopraid 1243
Levopront 1222
Levopropoxifen 355, 1198
Levorfanol 165, 166, 167, 168, 174, 175, 176, 1198
Levosulpirid 550, 1243
Levotiroxina 751, 752, 755, 1265
Levovirina 942
Levovist 1144
Lexotanil 1206
Lexpec 1248
LH 773, 775, 785, 786, 788, 913, 914, 916, 1153
Libexin 1222
Lichol 1260
Lidocain 1218, 1228
Lidocain hydroclorid 1228
Lidocaina 219, 221, 222, 223, 227, 229, 396, 397, 403, 404, 512, 650, 715, 1218, 1228
Lidocaina Infosint 1218
Lidoflazina 413, 443, 605
Lifurox 1290
Lincocin 1294
Lincodar 1294
Lincomicina 233, 955, 963, 965, 1004, 1005, 1294
Lindan 1132, 1133
Linestrenol 779, 784, 785, 792, 1270, 1271
Linestrenol 1270, 1271
Linezolid 956, 1299
Lioresal 1213
Liotironina 751, 754, 756, 1265
Lipanor 1260
Lipanthyl 1260
Lipaza 506, 690, 763

Lipiodol 1266
Lipivim 1260
Lipofib 1260
Lipofundin 721
Lipostat 1260
Lipresina 468, 469
Lisinopril 376, 429, 448, 449, 450, 452, 453, 1201, 1234
Lisurid 140, 1193
Litak 1279
Lithium carbonicum 1208
Lithofalk 1240
Litiu 106, 187, 484, 486, 621, 631, 633, 1092, 1161, 1168, 1184
Livial 1270
Lobelina 107, 314, 315, 1190
Lobucavir 922, 924
Locoid 1265
Lodronat 1261
Logest 1271
Lokren 1231
Lomaday 1297
Lomefloxacina 1030, 1031, 1035, 1297
Lomexin 1301
Lomustin 879, 881, 886, 887, 1278
Lonazolac 619, 625
Loperamid 553, 554, 555, 556, 1199, 1244
Loperamid 1244
Loperamid 2 mg 1244
Lopinavir 922, 923, 924, 949, 950
Lorajmina 396, 400
Lorastamin 1258
Loratadin 1258, 1259
Loratadina 646, 649, 650, 651, 656, 1258
Loratin 1259
Lorazepam 52, 53, 54, 55, 58, 64, 1155, 1196, 1206
Lorcainida 396, 405
Lorivan 1206
Lornoxicam 619, 1200, 1255
Losartan 429, 448, 452, 455, 474, 475, 1235
Losec 1242
Lotrimin 1301
Lovastatin 1260
Lovastatina 667, 668, 1260
Lovir 1284
Loxapina 68, 71, 75, 87
L-Thyroxin 1265
Lucetam 1210
Lucrin Depot 1282
Ludiomil 1209
Lusopress 1233
Lutenyl 1269
Lutropina Alfa 1270
Luveris 1270
Lyforan 1290
Lyorodin depot 1207
Lyozone 1291
Lypresina 496
Lyramycin 1294
Lystenon 1219
Lyzolin 1289
Maalox 1241
Mabron 1215
Mabthera 1281
Macmiror 1303
Macrogoli 563, 565, 566
Madopar 1213
Mafenid 1037, 1041
Maghiran 569
Magnevist 1142
Magrilan 1209
Magurol 1231
Malation 1133
Malucol 1241
Malugel 1241
Mandol 1290
Maninil 1267
Manitol 44, 53, 481, 483, 495, 909, 1156, 1161
Maprolu 1209
Maprotilina 87, 88, 90, 91, 96, 1193, 1209
Marcaine 1218
Maribavir 922, 923, 924, 934
Marisang 707
Marvelon 1271
Maxalt 1217
Maxaquin 1297
Maxidex 1264
Maxil 1290
Maxipime 1291
Maycor retard 1229
Mebendazol 1102, 1103, 1104, 1105, 1107, 1110, 1111, 1304
Mebeverina 572, 573, 576, 1247
Mecilinam 968, 982
Meclofenoxat 118, 119, 120
Mecloretenamina 879, 881, 884
Meclosulfonat 118, 120, 1210
Meclozin 648, 651, 1199, 1258
Medacter 1301
Medazepam 52, 54, 55, 57, 58, 59, 60, 63, 1196, 1206
Medazepam 1206
Medocef 1291
Medoclav 1289
Medoclazid 1268
Medoclor 1292
Medocriptine 1214
Medostatin 1260
Medovir 1284
Medrison 731, 746
Medrol 1265
Medroxiprogesteron 779, 780, 783, 880, 1269, 1282
Medroxiprogesteron 1269, 1282
Mefenesina 133
Mefenitoina 123
Mefenorex 107
Mefentermina 245, 253
Meflochina 1080, 1081, 1083, 1087, 1088
Megace 1282
Megapress 1234
Megesin 1282
Megestrol 779, 780, 880, 1282
Megestron 1269
Meglumina 1101
Meguan 1267
Melarsaprol 1099
Melfalan 879, 881, 882, 883, 886, 1278
Melisa 540
Meloxicam 619, 633, 1200, 1256
Meloxicam 1256
Memantina 151, 1197, 1214
Memotal 1210
Menachinona 815
Menadiol 815
Menadiona sodiu bisulfit 593
Menogon 1270
Menotropina 787, 1270
Menta 540, 569
Mentol 505, 1123, 1124
Mepacrina 1081, 1094, 1111
Mepiramina 648
Mepivacaina 219, 221, 227, 229
Mepivastesin 1218
Meprobamat 52, 53, 67, 133, 1206
Mequitazina 648, 651, 653, 1199, 1258
Mercaptopurina 844, 854, 855, 876, 880, 890, 892, 1279
Mercilon 1271
Mercur amoniacal 1128
Meronem 1292
Meropenem 1292
Meropenem 997
Mesalazina 553, 554, 559, 560, 561, 638, 956
Mesid 1256
Mesnum 361
Mestinon 1221
Mestranol 774, 777
Mesulene 1256
Mesuximida 423
Metacilina 1019
Metacolina 289, 292, 294
Metadona 165, 166, 168, 169, 173, 175, 180, 181, 715, 1198
Metalenestril 774
Metamfetamina 107
Metamizol 189, 197, 330, 572, 573, 1201, 1216
Metamizol 1216
Metandienona 796
Metantelina 301, 303, 307, 572, 1190
Metaqualona 40
Metaraminol 239, 245, 253, 467, 1191
Metazolamida 481
Metenamina 1119, 1125
Metenoprostum 798, 800
Metfogamma 1267
Metformin 762, 769, 771, 772, 1267
Metformin AL 1267
Metformin BMS 1267
Methotrexat "Lederle" 1279
Methotrexat Ebewe 1279
Meticlotiazida 480, 484, 485
Metil nicotinat 460
Metilceluloza 563
Metilcobalamina 586, 587, 828, 831
Metildigoxina 378
Metilergometrina 263, 798, 801, 802
Metilfenidat 107, 109, 113, 1193
Metilfenobarbital 123
Metilpentinol 40
Metilprednisolon 327, 350, 354, 643, 731, 737, 739, 742, 744, 745, 746, 846, 847, 849, 1200, 1265
Metilprilona 40
Metilrosanilina 1130
Metiltestosteron 795, 796
Metiltionina 1119, 1130
Metiltiouracil 757, 758
Metionina 1156
Metirapon 725, 749, 750
Metisergida 208, 263, 1195
Metoclopramid 1243
Metoclopramid 68, 162, 540, 541, 543, 544, 548, 549, 550, 1166, 1194, 1243
Metohexital 23, 34, 42, 45
Metoprolol 202, 210, 241, 262, 271, 272, 279, 374, 376, 396, 406, 413, 421, 428, 436, 437, 474, 1154, 1192, 1232
Metoprolol 1232
Metoprolol AL 1232
Metotrexat 585, 619, 622, 637, 638, 700, 832, 844, 853, 856, 861, 876, 880, 890, 892, 1038, 1159, 1173, 1183, 1184, 1279
Metoxamina 239, 245, 249, 252, 253, 467, 1191
Metoxiclor 1131
Metoxiflluran 23, 28, 29, 30, 31, 1022
Metrifonat 150, 151, 1112, 1114
Metrogene 1232, 1303
Metronidazol 537, 538, 554, 958, 961, 966, 994, 1010, 1090, 1091, 1092, 1093, 1094, 1303

Metronidazol 1303
Mevacor 1260
Mexiletin 1228
Mexiletina 396, 397, 400, 403, 404, 1051, 1228
Mexitil 1228
Mezolnozitolul 805
Mezym Forte 1240
Miacalcic 1261
Miadenil 1261
Mialgin 1215
Mianserin 87, 88, 90, 91, 95, 98, 99, 1193, 1195, 1209
Micardis 1235
Micetal 1301
Micofenolat mofetil 843, 844, 846, 851, 852, 855, 857, 1276
Miconaft 1302
Miconal Ecobi 1301
Miconazol 1061, 1062, 1068, 1069, 1301
Micotop 1301
Microgynon 1271
Midazolam 23, 26, 35, 40, 47, 52, 53, 54, 55, 56, 59, 60, 948, 949, 951, 1004, 1155, 1196
Midodrina 253, 241, 245, 253, 388, 1191
Midro Tea 1246
Mifepriston 751
Migea Rapid 1255
Milgamma 1249
Milgamma N 1275
Milnacipran 87, 90, 91, 92, 98, 1193, 1195, 1210
Milrinona 389, 390, 391
Miltefosin 880
Miltex 1282
Milurit 1262
Minidiab 1268
Minipress 1231
Miniten 1234
Minitran 1229
Minociclina 1019, 1020, 1021, 1022, 1024, 1056, 1057, 1064
Minoxidil 429, 439, 442
Miochol E 1220
Miofilin 1225
Mioritmin 1228
Miostat 1220
Miostin 1221
Miozone 1225
Mirapexin 1214
Mirenil 1207
Mirtazapin 87, 88, 89, 91, 98, 99, 104, 1193, 1195, 1209
Misoprostol 512, 521, 536, 892, 1200, 1241
Mitomicina 880, 907, 1281
Mitotan 749, 751, 880
Mitoxantrona 880, 1281
Mivacron 1219
Mivacurium 231, 232, 1190, 1219
Mivastin 1260
Mixtard Penfill 1267
Mizolastina 649, 1199, 1259
Mizollen 1259
Mizoribina 844, 853, 855
Moclobemid 88, 89, 93, 102, 105, 153, 1193, 1195, 1210
Moldamin 1287
Molindona 68, 75
Molsidomin 413, 415, 416, 417, 419, 420
Molsihexal 1229
Mometason 350, 731, 737, 747, 1265
Monazole 1301
Mono Mack 1229
Monocid 1290
Monopril 1234
Montelukast 325, 343, 344, 345, 346, 368, 1200, 1225
Monural 1299
Moradol 1215
Morfina 1215
Morfina 59, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 173, 175, 176, 177, 178, 179, 181, 182, 183, 184, 185, 187, 306, 355, 357, 645, 715, 1198, 1215
Moricizina 396, 405
Morsuximida 123
Moruat de sodiu 470
Motilium 1243
Movalis 1256
Moxalactam 984
Moxifloxacina 1297
Moxilen 1288
Moxonidina 262, 285, 288, 428, 435, 436, 1193, 1230
Mozenavir 922, 951
MTS Continus 1215
Mucofalk-Apple 1247
Mucofalk-Orange 1247
Muconasal plus 1237
Mucosol 1224
Mucosolvan 1223
Mucotreis 1224
Multibionta Junior 1248
Multiglutin 717
Multihance 1143
Multivitamine plus fier 1248
Muromonab 858, 859
Muscarina 243, 289
Mustophoran 1278
Mutamycin 1281
Muxol 1223
Mycobutin 1298
Myco-Flusemidon 1301
Mycoheal 1301
Mycomax 1300
Mycospor 1301
Mycosyst 1300

Mydocalm 1213
Mydriacyl 1221
Mydrum 1221
Myleran 1278
Myolastan 1213
Naaxia 1259
Nabumetona 619, 633, 1256
Naclof 1254
Nadolol 262, 271, 272, 277, 428, 437, 1154, 1184, 1192
Nadroparina 601, 1250
Nafa-gal 1236
Nafazin 1237
Nafazodona 870
Nafazolina 245, 250, 253, 258, 468, 1191, 1236
Nafcilina 968, 974, 976
Naftidrofuril 460, 461, 465, 1195
Naftifina 1062, 1074, 1302
Naftilong 1236
Naklofen 1254
Nakom 1213
Nakom Mite 1213
Nalbufina 165, 166, 167, 186, 1198
Nalixid 1296
Nalmefen 166, 168
Nalorfina 165, 166, 167, 170, 1173, 1199, 1216
Nalorphin 1216
Naloxona 1153, 1162, 1174, 1216
Naltrexon 165, 166, 168, 170, 174, 1199
Nandrolon 796, 797
Naphcon 1236
Naposim 1271
Napoton 1206
Naprorex 1255
Naproxen 203, 619, 620, 626, 628, 695, 1200, 1255
Naramig 1217
Naratriptan 202, 203, 205, 206, 207, 468, 469, 1195, 1217
Narcanti 1216
Narcotan 1204
Naropin 1218
Nasacort AQ 1265
Nasivin 1237
Nasonex 1265
Naspor 1290
Natamicina 553, 1061, 1062, 1065, 1245, 1300
Natulan 1282
Navelbine 1279
Nebcin 1295
Nebilet 1232
Nebivolol 262, 271, 272, 1192, 1232
Nedocromil 325, 347, 349, 1199, 1225
Nefrix 1238
Nelfinavir 922, 924, 949, 950, 1286
Neloren 1294
Nematocton 1304
Nemotan 1233
Neo-Endusix 1256
Neo-Enteroseptol 1244
Neo-Gilurytmal 1227
Neo-Panpur 1240
NeoRecormon 1249
Neo-Rinactive 1264
Neostigmina 225, 233, 235, 290, 294, 295, 297, 303, 317, 318, 330, 548, 550, 569, 570, 1170, 1171, 1174, 1175, 1191, 1221
Neoxazol 1297
Netilmicina 955, 1006, 1009, 1010, 1014, 1017, 1295
Netromycin 1295
Neuleptil 1207
Neuriplege 1212
Neurol 1206
Neurontin 1212
Neurostim 1210
Neurotop 1211
Nevaskon 1290
Nevirapin 921, 924, 947, 948, 951, 1286
Nevralgin 1216
Nexium 1242
Niacin 664, 668, 669, 822
Nicardipina 413, 421, 428, 443, 446
Nicergolina 262, 263, 266, 460, 461, 1192, 1235
Nicerium 1235
Nicetamida 107
Niclosamid 1304
Niclosamida 1110, 1111, 1304
Nicolen 1240
Nicotinamida 822, 1274
Nicotinil alcool 460, 464
Nifadil 1233
Nifedipin 1233
Nifedipin Retard 1233
Nifedipina 173, 202, 371, 413, 414, 421, 423, 428, 443, 445, 446, 447, 849, 1233
Nifluril 1255
Nifuratel 1062, 1303
Nifuroxazid 553, 1043, 1044, 1246
Nifurtimox 1100
Nilfan 1257
Nilium 1205
Nilogrin 1235
Nimesil 1256
Nimesulid 1256
Nimesulid 619, 633, 1200, 1256
Nimodipin 1233
Nimodipina 152, 202, 209, 371, 428, 443, 446, 1233
Nimorazol 1090, 1092
Nimotop 1233
Nipagin 1126
Nipalkin 1278
Nipasol 1126
Niridazol 1112, 1113
Nisoldipina 371, 413, 421, 428, 443, 446, 1233
Nistatina 1246
Nistatina 553, 1061, 1062, 1065, 1246
Nistatina 500.000 U.I. 1246
Nitrat bazic de bismut 513
Nitrazepam 40, 46, 47, 52, 55, 58, 60, 1196, 1204
Nitrazepam 1204
Nitrendipin 10 mg 1233
Nitrendipina 371, 428, 443, 446, 1233
Nitrit de amil 413, 415, 418
Nitro 5 mg/ml 1229
Nitroderm TTS 1229
Nitrofurantoina 1298
Nitrofurantoina 965, 1042, 1043, 1298
Nitroglicerina 1229
Nitroglicerina 413, 415, 418, 419, 1229
Nitro-Mack retard 1229
Nitromint Sublingual 1229
Nitromint retard 1229
Nitropector 1229
Nitroprusiat de sodiu 264, 417, 429, 439, 440, 1164, 1175, 1160
Nix 1305
Nizatidina 521, 525, 1199, 1242
Nizoral 1300, 1301
Nizotin 1242
Nolicin 1297
Nolvadex 1283
Nomegestrol 779, 1269
Nootropil 1210
Nopain 1255
Noradrenalina 91, 159, 239, 240, 245, 252, 253, 254, 462, 467, 593, 647, 1154, 1178, 1180, 1191
Noraminofenazona 188, 197, 572
Norcuron 1219
Norepinefrina 254
Noretandrolon 796
Noretinodrel 779, 784
Noretisteron 792, 1271
Norflox 1297
Norfloxacin 1297
Norfloxacina 1030, 1035, 1297
Norgestimat 1270
Noriday 1271
Norimin 1271
Norit 1245
Normix 1246

Nortriptilina 86, 87, 88, 90, 91, 94, 1193, 1195, 1209
Norvasc 1232
Norvir 1286
Noscapina 355
No-Spa 1247
Novalgin 1217
Novalox 1241
Novantrone 1281
Novo-Atenol 1231
Novo-AZT 1286
Novocalmin 1217
Novo-Difenac 1254
Novo-Famotidine 1241
Novonorm 1268
Novopone 1255
Novo-Ranitidine 1242
Novorapid Flexpen 1266
Novosef 1290
Novothyral 1265
Novynette 1271
Nozolol 796
n-Propanol 1122, 1232
Nurofen 1254
Nycopren 1255
Nylex 1261
Nyolol 1220
Nystatin 1246
Octreotid 521, 533, 554, 912, 1241
Oculotect 1305
Odasol 1242
Odiston 1137
Odoxil 1291
Oesclim 1269
Oestrogel 1269
Ofloxacin 1297
Ofloxacina 1030, 1031, 1034, 1046, 1056, 1297
Ofloxin 1297
Oframax 1290
Okacin 1297
Oki 1255
Olanzapina 71, 72, 75, 1208
Olbetam 1260
Oleandomicina 955, 1000
Olicard Retard 1229
Olinapril 1234
Olsalazina 553, 559
Olynth 1237
Omalizumab 860
Omeprazol 521, 526, 527, 528, 529, 530, 537, 538, 1242
Omeprazol 1242
Omeran 1242
Omez 1243
Omnipaque 1138
Omniscan 1143
Oncotide 1277
Oncovin 1279
Ondansetron 540, 541, 545, 546, 548, 549, 883, 1195, 1244
Onkotrone 1281
Ophtagram 1294
Ophtamesone 1264
Ophtamolol 1220
Opiu 166, 178, 553, 554, 555, 573
Optical Compound 1248
Optipres 1220
Optocain 1218
Oracef 1291
Orap forte 1207
Orciprenalina 240, 245, 249, 261, 321, 325, 331, 1192, 1224
Orfenadrina 139, 1190
Orfiril 1212
Orgametril 1270, 1271
Original Fibre
Orlistat 577, 689, 690, 1262
Orlobin 1295
Ornidazol 1090, 1092, 1303
Ortanol 1243
Ortofenilfenol 1305
Orungal 1300
Oseltamivir 923, 924, 935, 936
Osetron 1244
Ospamox 1288
Ospen 1287
Ospexin 1291
Ossin 1261
Otiloniu 301, 303, 520, 530, 572, 1190, 1247
Otophenicol 1296
Ouabaina 378
Ova-Mit 1270
Ovestin 1269
Ovidrel 1270
Ovocon 1301
Oxacilina 967, 968, 974, 975, 976, 1010, 1287
Oxacilina 1287, 1288
Oxalin 1288
Oxaliplatina 880, 1282
Oxamnichina 1114
Oxandrolona 796
Oxazepam 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 64, 1155, 1196, 1206
Oxazepam 1206
Oxcarbazepină 123, 124, 125
Oxeladina 356, 359, 1222
Oxetoron 202, 208, 209, 1195
Oxibutinin 301, 303, 309, 310, 572, 1153, 1190, 1221
Oxiceluloza 592, 593
Oxicodona 166, 167, 168, 1198
Oxid de magneziu 514, 518
Oxifenciclimina 301, 303, 572, 1190
Oxifenisatina 563, 566, 567
Oxifenoniu 301, 303, 572, 1190
Oximetazolina 245, 250, 253, 468, 1191, 1237
Oximetolona 796
Oximorfona 166, 167, 1198
Oxipertina 68
Oxis Tubuhaler 1224
Oxitetraciclina 715, 1019, 1020
Oxitocin 1272
Oxitocina 496, 784, 798, 1272
Oxitropium 301, 303, 311, 312, 325, 336
Oxomemazina 648
Oxprenolol 262, 271, 272, 277, 413, 428, 437, 1192
Oxybral 1236
Oxycontin 1215
Ozon 1119, 1120
Paclitaxel 880, 898, 899, 901, 902, 909, 911, 1280
Paduden 1254
Palivizumab 844, 860, 920, 924, 937
Pamecil 1288
Pamidronat 675, 676, 677, 1261
Panadol 1217
Panalba 1241
Pancreatina 504, 1240
Pancuronium 231, 232, 235, 298, 1190, 1219
Pan-Gentamicine 1294
Pan-Kanamycine 1294
Pantoprazol 521, 526, 529, 538, 1243
Pantotenat de calciu 1274, 1275
Panzcebil 1240
Panzytrat 1240
Papaverina 264, 413, 429, 461, 464, 572, 573, 574, 576, 715, 1247
Papaverina 1247
Papaverina clorhidrat 1247
Paracetamol 45, 60, 127, 162, 187, 188, 189, 191, 198, 199, 200, 203, 364, 386, 402, 405, 544, 619, 623, 1156, 1162, 1163, 1168, 1173, 1184, 1201, 1217
Paracetamol 1217
Paracetamol 120 1217
Paracetamol pt. copii 1217
Paragel 1246
Paraldehida 40
Parametadiona 123
Parametazon 643, 731, 732, 737, 742, 745
Paraoxon 290, 294, 1191
Parathormon 517, 674, 709, 812
Parecoxib 619, 634, 1200, 1256
Pariet 1243
Parnaparina 601
Paromomicina 1006, 1013, 1093, 1095
Paroxetina 91, 92, 101, 1195, 1209

Persantin 1230
Partusisten 1224, 1272
Passiflora 40
Pavulon 1219
Paxeladine 1222
Paxene 1280
Pectine 553, 557
Pedilin 1305
Peflacine 1297
Pefloxacina 1030, 1031, 1033, 1035, 1297
PEG interferon alfa-2a 924, 1277
PEG interferon alfa-2b 924, 1277
Pegintron 1277, 1285
Penciclovir 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 1284
Penfluridol 68, 80
Penhexal Saft 1287
Penicilamina 619, 636, 1176, 1257
Penicilina G potasica 1287
Penicilina G sodica 1287
Penicilina V 1287
Pentacard 1229
Pentaeritritil tetranitrat 1229
Pentagastrin 501, 521, 530, 532, 536
Pentalong 1229
Pentamidina 1098, 1159
Pentasa 1245
Pentazocina 164, 165, 166, 169, 180, 185, 1215
Pentetrazol 1198
Penthotal sodium 1204
Pentifilina 460
Pentobarbital 40, 41, 43, 715, 1161, 1180, 1183
Pentopril 429
Pentosan polisulfatul de sodiu 600
Pentostatina 876, 880
Pentoxi retard 1235
Pentoxifilin 1235
Pentoxifillna 460, 461, 464, 607, 1235
Pentoxiverina 355, 359
Pentrexyl 1288
Pepsina 499, 503, 509
Perclorat de potaslu 757
Perfalgan 1217
Perfenazina 68, 76, 77
Pergolid 140, 1193, 1214
Perhexllina 413, 421, 423, 443
Perhidrol 1119
Periciazlna 68, 76, 77, 1207
Perimetazina 68
Perindopril 429, 448, 450, 452, 1201, 1234
Peritol 1257
Permanganat de potasiu 1120
Permax 1214
Permazole 1304
Permetrina 1133, 1305
Perogen 1120
Peroxid de benzoil 1120
Peroxid de hidrogen 1119, 1120
Peroxid de uree 1120
Petidina 93, 102, 165, 166, 169, 170, 173, 174, 181, 185, 1198, 1215
Petilin 1212
Petinimid 1212
Petnidan 1212
Pharmapirin 1251
Pharmatex 1305
Phenhydan 1211
Physiotens 1230
Picibanil 869, 870
Pierami 1295
Pikovit 1275
Pilocarpina 289, 292, 293, 305, 330, 1190, 1220
Pilocarpina 1220
Pimafucin 1245, 1300
Pimeclon 107, 314, 316
Pimecrollmus 843, 850
Pimozid 68, 69, 71, 74, 75, 80, 155, 1194, 1207
Pindolol 155, 262, 271, 272, 273, 277, 436, 437, 1154, 1192
Pinen 505
Pink Bismuth Stres Liquid 1245
Pink Bismuth Tabletes 1245
Pioglitazon 762, 770, 771, 1268
Pipecuronium 231, 232, 233, 235, 1160, 1190, 1219
Piperacilina 968, 979, 980, 981, 1289
Piperacilina + tazobactam 1289
Piperazina 1103, 1106, 1304
Pipotiazina 68, 77, 78, 1194
Pipril 1289
Piracetam 1210, 1211
Piracetam 118, 120, 152, 153, 212, 461, 1210
Pirantel 1103, 1106, 1304
Pirazinamida 1299
Pirazinamida 1046, 1047, 1050, 1052, 1053, 1299
Pirbuterol 245, 321, 325, 330, 331, 388, 1191
Pirehexal 1243
Pirenzepina 243, 301, 302, 303, 308, 309, 520, 530, 1243
Piretanid 480, 490
Piribedil 140, 461, 1214
Piridostlgmina 290, 294, 295, 298, 1191, 1221
Piridoxal 590, 645, 824, 825, 1048, 1157, 1176
Plridoxamina 824, 825
Piridoxina 143, 541, 591, 824, 827, 1048, 1157, 1168, 1176
Pirimetamina 1080, 1081, 1085, 1086, 1089
Piritinol 118, 120, 461, 1211
Piritinol 1211
Piritramida 166, 179
Piroxicam 1255, 1256
Piroxicam 619, 620, 630, 631, 633, 692, 1184, 1200, 1255
Piroxicam-β-ciclodextrina 631, 1256
Pirviniu 1107, 1304
Pltofenona 572, 573
Pivalat de flumetazon 1264
Pivalone 1265
Pivampicilina 967, 976
Pivmecilinam 968, 982
Plak Out 1305
Plaquenil 1303
Plasma 704
Plasma expanderi 704
Plasma lichidă 704
Plasma liofilizată 704
Plasmagel 707
Platamine 1282
Platidiam 1282
Plavix 1251
Pleconaril 921, 923, 924, 952
Plegomazin 1207
Plendil 1233
Plexxo 1212
Plicamicina 880
Pobilan 1140
Polcortolone 1265
Polidin 1277
Polimeri polipeptidici pe bază de gelatină 704
Polimixina B 27, 964, 994, 1028
Polltiazida 480, 481, 484, 485, 487
Polividon-iodat 1122, 1305
Polivitaminizant S 1275
Poractant alfa 367, 1226
Porphyrocin 1293
Portal 1209
Postinor 1271
Prajmalina 396, 400
Pramidin 10 1243
Pramipexol 140, 1193, 1214
Pramiracetam 188, 1211
Pramistar 1211
Pranlukast 325, 343, 344, 1200
Pravastatina 667, 668, 1260
Praziquantel 1105, 1110, 1111, 1112, 1113, 1303
Prazosin 241, 262, 268, 269, 270, 428, 431, 433, 434, 435, 437, 438, 1176, 1192, 1231
Prednisolon 325, 327, 350, 353, 731, 732, 737, 738, 739, 742, 743, 744, 745, 746, 1265
Prednison 325, 327, 350, 353, 354, 515, 561, 643, 644, 677, 731, 732, 733, 734, 737, 738, 742, 743, 744, 745, 746, 846, 852, 1200, 1265

Prednison 1265
Preductal 1230
Pregnyl 1270
Premarin 1269
Premarin 778, 1269
Prenalterol 245, 253, 260, 261, 388, 1154, 1162, 1178, 1182, 1191
Prenilamina 413, 421, 423, 443
Prenoxdiazina 355, 1222
Presid 1233
Presomen 778
Pressicaine Fluid 1218
Prestarium 1234
Prilocaina 221, 227
Primachina 1080, 1081, 1084
Primalan 1258
Primasept 1305
Primidon 1211
Primidona 123, 124, 125, 127, 585, 1196, 1211
Pristinamicina 998, 1294
Pritor 1235
Probenecid 343, 765, 892, 927, 957, 971, 972, 983
Probucol 663, 672
Procaina 219, 220, 221, 222, 223, 224, 228, 256, 639, 650, 712, 715, 970, 972, 1039, 1218
Procainamida 396, 397, 398, 400, 402
Procainbenzilpenicilina 967, 972, 1287
Procarbazina 880, 910, 1282
Procaterol 245
Prociclidina 139, 1190
Proclorperazina 68, 71, 76, 77, 78, 203, 540, 541, 542, 1194, 1244
Proculin 1237
Profenid 1255
Profinal 1254
Proflavina 1130
Proflox 1296, 1297
Progesteron 1269
Progesteron 701, 749, 750, 751, 773, 774, 775, 779, 780, 781, 783, 785, 786, 787, 798, 880, 1269
Progestogel 1269
Proglumid 173, 211, 521, 532
Prograf 1276
Proguanil 1081, 1084, 1085, 1099, 1159
Promestrien 778, 1269
Prometazina 72, 203, 539, 540, 541, 547, 646, 648, 650, 651, 653, 1178, 1199, 1244
Promid 1298
Pronoran LP 1214
Propafenon AL 150 1228
Propafenona 387, 405, 951, 1228
Propafenona 1228
Propanidid 23
Propantelina 301, 303, 308, 512, 530, 531, 572, 1190, 1243
Propantelina 1243
Proparacaina 219, 227, 1218
Propifenazona 1217
Propifenazona 188, 189, 198, 1201, 1217
Propilbenzen 505
Propiltiouracil 757, 758, 759
Propiverina 572, 1221
Propofol 23, 24, 26, 1196, 1204
Propofol Abbott 1204
Propranolol 1232
Propranolol 52, 53, 96, 155, 202, 206, 210, 228, 262, 267, 271, 272, 274, 276, 277, 278, 330, 337, 350, 396, 397, 404, 406, 413, 421, 428, 434, 436, 437, 515, 519, 523, 528, 765, 1154, 1158, 1176, 1192, 1232
Prostaphilin 1288
Prostin F2 1272
Protamin sulfat 1249
Protamina 27, 593, 1177, 1249
Protargol 1129
Protein succinilat de fer 1248
Protionamida 1046, 1298
Protipendil 27, 68
Protopen 1255
Protoxid de azot 23, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 1196, 1204
Protoxid de azot 1204
Protriptilina 87, 88, 90, 91, 96
Prourokinaza 614
Proximetacaina 219
Prozac 1209
Pseudoefedrina 245, 253, 258, 1236
Pulmicort 1226
Pulmicort Tubuhaler 1226
Pulmodexane 1222
Pulmozyme 1224
Pumactant 367
Puregon 1270
Puri-Nethol 1279
Pylorid 1242
Pyostacine 1294
Quamatel 1241
Quetiapina 1208
Quinapril 452, 1201, 1234
Quintor 1296
Rabeprazol 521, 526, 530, 1243
Raloxifen 674, 681, 682, 683, 684, 686, 687, 880, 1262
Ramipril 376, 429, 448, 450, 452, 1234
Raniberl 1242
Ranil 1229
Ranital 1242
Ranitidin 1242
Ranitidin bismut citrat 534, 1242
Ranltidina 521, 524, 525, 534, 538, 655, 1199, 1242
Ranitidina 1242
Ranitin 1242
Ranolip 1234
Rantudil 1253
Rapacuronium 231, 232
Rapamicina 850, 1276
Rapamune 1276
Rapamune 850
Rapilysin 1252
Raunervil 1231
Rebetol 1285, 1286
Rebif 1276
Reboxetin 88, 91, 1193, 1211
Recefol 1204
Redergin 1235
Redoxon 1274
Reductil 1261
Reductil 1261
Refen 1254
Refortan 706
Regadrin-B 1260
Regenon 1261
Regulax 1246
Regulip 1260
Relaxam 1213
Relenza 1284
Reliflex 1256
Remeron 1209
Remestyp 1237
Remicade 1276
Remicyn 1295
Renitec 1234
Rennie 1241
Reopro 1251
Repaglinid 762, 772, 1268
Reproterol 325, 330, 331
Requip 1214
Reserpina 27, 68, 69, 70, 71, 74, 83, 95, 255, 262, 280, 281, 282, 428, 433, 434, 435, 438, 461, 1193, 1231
Resovist 1144
Retarpen 1287
Reteplaza 613, 614, 615, 1252
Retinal 807, 808
Retinol 807, 808, 810, 1273
Retrovir 1286
Reuprofen 1255
Reuxen 1255
Revas 1251
Revent 563
Reviparina 601, 1251
Rewodina 1254
Rheumavek 1254
Rheumon 1255
Rhinathiol 1224
Rhinocort Aqua 1226, 1264

Rhinxyl 1237
Ribavirina 936, 937, 942, 960, 1285
Riboflavin-fosfat 1275
Riboflavina 820, 1275
Ribomunyl 870
Rifabutin 951, 1055, 1057
Rifampicin 1298
Rifampicina 45, 277, 408, 754, 776, 851, 950, 951, 961, 964, 1042, 1046, 1047, 1049, 1051, 1056, 1057, 1067, 1071, 1113, 1298
Rifampicina 1298
Rifan 1298
Rifaximin 553, 1246
Rigevidon 1271
Rilcapton 1234
Rilmenidina 285, 288, 428, 435, 436, 1193, 1230
Rilutek 1214
Riluzol 156, 213, 1197, 1214
Rimantadina 934, 935, 960
Rinofug 1237
Rinogut 1237
Rinoxin 1237
Risedronat 675, 676, 677, 678, 1261
Risek 1243
Riselle 1269
Risperidona 153, 1208
Rispolept 1208
Ritonavir 56, 849, 922, 923, 924, 949, 950, 951, 1286
Ritromax 1293
Rituximab 844, 859, 880, 911, 1281
Rivanol 1130
Rivastigmina 150, 1191, 1214
Rivotril 1212
Rixative 1246
Rizatriptan 202, 203, 205, 206, 208, 1195, 1217
Robitussin Antitussicum 1222
Robitussin Expectorans 1223
Robitussin Junior 1222
Rocaltrol 1273
Rocephin 1290
Rocuronium 231, 232, 233, 1190, 1219
Rofecoxib 619, 634, 1200, 1256
Rofedex 1222
Roferon-A 1285
Rogluten 1283
Rohypnol 1205
Roksolit 1293
Roletra 1259
Rolitetraciclina 1019, 1020, 1023
Romener 1210
Romergan 1244, 1257
Romisodin 1229
Romparkin 1213
Rompirin 1216, 1253
Ropinirol 140, 1193, 1214
Ropivacaina 219, 221, 230, 1218
Rosiglitazon 762, 770, 771, 1268
Rosoxacina 1030
Rovamycine 1293
Rovital C 1275
Roxatidina 521, 525, 1199
Roxitromicina 955, 999, 1000, 1002, 1293
Rudotel 1206
Rulid 1293
Rupan 1255
Rusedal 1206
Rutacid 1241
Rutosid 470, 472
Rytmonorm 1228
Săruri de amoniu 360
Săruri de bismut 553, 554, 557, 771
Săruri de calciu 517, 553, 554, 557, 712, 1177
Sabril 1212
Sab-Simplex 1247
Saccharomyces boulardi 553
Sadamin 1236
Salamol 1224
Salazidin 1245
Salazopyrin 1245
Salazopyrin-EN 1245
Salazosulfapiridina 559, 1037, 1039
Salbutamol 1224
Salbutamol 240, 245, 253, 261, 321, 325, 330, 331, 333, 337, 802, 803, 1158, 1192
Saldoren 1215
Salicilat de sodiu 505
Salipirina 188
Salmeter 1224
Salmeterol 240, 245, 253, 261, 322, 325, 330, 331, 333, 1224
Salofalk 1245
Salozinal 1245
Sanador 1217
Sanaprox 1255
Sandimmun Neoral 1276
Sandostatin 1241
Sanfidipin 1233
Sanfinac 1254
Santamin 1235
Sant-E-Gal 1237
Sanval 1205
Saponine 360
Sapromed 1305
Saprosan 100 mg 1246
Saquinavir 960, 1286
Saralazina 429, 448, 455, 457, 1201
Săruri biliare 505, 506, 507, 1240
Săruri de fluor 1261
Săruri şi acizi biliari 505, 506, 507, 1240
Scamonea 563
Scandonest Plaine 1218
Scobutil 1247
Scopantil 1247
Scopolamina 26, 301, 303, 306, 539, 540, 547, 650
SDZ-RAD 844
Secatoxin 1235
Secnidazol 1090
Sedacoron 1228
Sefotak 1290
Selecim 1214
Selegilina 139, 140, 141, 142, 144, 152
Selegiline Teva 1214
Selegos 1214
Seminţe de in 563
Semustin 879, 881, 886
Sena 563
Septrin 1298
Serlift 1209
Sermion 1235
Serocryptin 1214
Seroquel 1208
Seroxat 1209
Sertaconazol 1061, 1070
Sertralina 91, 92, 1195
Serviflox 1297
Sevofluran 23, 29, 30, 31, 1196
Sevoran 1204
Sevredol 1215
Sibutramina 107, 114, 115, 577, 689
Sicolax 1246
Sicoseptn 1305
Sicovit B_1 1275
Sicovit B_{12} 1249
Sicovit-E 1273
Sificetina 1296
Sifloks 1297
Silicat de magneziu şi aluminiu 513
Silubin retard 1267
Simeticon 1247
Simulect 1276
Simvastatina 152, 153, 668, 670
Simvor 1260
Sindac 1254
Sindaxel 1280
Sindovin 1279
Sindronat 1261
Sindroxocin 1280
Sinecod 1222
Sinergistine 955, 998, 1000, 1057, 1294
Sinergolin 1235
Sinfosfamida 1278
Singulair 1225
Sinopryl 1234

Sinplatin 1282
Sintalgon 1215
Sintofolin 1269
Sintopozid 1280
Sintrom 1251
Siofor 1267
Siprotilin 1209
Siran 1223
Sirofer 1248
Sirolimus 843, 844, 850, 851, 854, 857, 863, 1276
Sisomicina 1006, 1014
Skelid 1261
Skenan LP 1215
Smecta 1245
Solian 1208
Solu-Decortin 1265
Solu-Medrol 1265
Soluţie Hartman 704
Soluţie Ringer 561, 711
Soluţie Ringer 711
Soluţie Ringer lactat 711
Soluţii pentru rehidratare 561
Somatostatin 533
Somatostatin 1241
Sorbitol 563, 717, 720, 772, 1161
Sorbitol 5% 720
Sorivudina 922
Sortis 1260
Sostatin 1300
Sotalol 1232
Sotalol 262, 271, 272, 278, 395, 396, 397, 398, 399, 406, 428, 437, 1154, 1184, 1192, 1232
Sotalol AL 1232
Sotilen 1256
Sovenol 1258
Sparfloxacina 1030, 1031
Sparteina 314, 316, 396, 400, 403, 1227
Spasmocalm 1247
Spasmomen 1247
Spectinomicina 955, 1006, 1013
Spiramicina 955, 1000, 1002, 1294
Spiriva 1225
Spironolactona 1239
Spironolactona 375, 376, 429, 458, 459, 481, 493, 494, 1239
Spiropent 1224
Spirosine 1290
Spirulina 512, 536
Spitomin 1206
Sporanox 1300
Stadaglicin 1259
Stadalax 1246
Stamicin 1246
Stamin 1211
Standacilin 1288
Stanozolol 796, 797
Stavudina 943, 946, 1286
Stazepine 1211
Stilbocaptat de sodiu 1114
Stilbogluconat de sodiu 1101
Stilnox 1205
Stimuloton 1209
Stocrin 1286
Strepfen 1254
Streptase 1252
Streptodornaza 361
Streptokinaza 361, 613, 614, 615, 1252
Streptomicina 955, 956, 966, 1006, 1007, 1009, 1011, 1046, 1047, 1052, 1057, 1178, 1294
Streptomicina sulfat 1294, 1298
Streptozocina 879
Stressigal 1206
Stricnina 107, 117, 1197
Strofantina G 378
Strofantina K 378
Stugeron 1236
Subcitrat de bismut coloidal 512, 534, 535, 537, 1243
Sublimat coroziv 1128
Subsalicilat de bismut 557
Substanţe amare 501, 502
Succinilcolina 231, 237, 295, 296
Sucralan 1243
Sucralfat 512, 533, 534, 754, 1033, 1243
Sucraphil-1000 1243
Sudafed 1236
Sufentanil 164, 165, 166, 170, 174, 175, 176
Sulfasalazin-EN 1245
Sulf 566, 825, 893, 983, 996
Sulfacetamida 1037, 1039, 1040
Sulfadiazina argentica 1298
Sulfadimetoxina 1037
Sulfadimidina 1037
Sulfafenazol 1035, 1037
Sulfafurazol 1036, 1037, 1039, 1297
Sulfamerazina 1037
Sulfametoxazol 1036, 1037, 1039, 1041, 1042, 1057
Sulfametoxazol + trimetoprim 1297
Sulfametoxipiridazina 1037
Sulfapiridina 559, 1037
Sulfasalazina 543, 554, 559, 619, 638, 853, 1245
Sulfat de atropina 1247
Sulfat de bariu 1135, 1136, 1141
Sulfat de cupru 1129
Sulfat de magneziu 507, 517, 712, 715, 802, 803, 1010, 1155, 1161, 1178, 1183
Sulfat de sodiu 470, 505, 516, 563
Sulfat de sparteina 1227
Sulfat de zinc 1129
Sulfat feros 582, 583, 754, 1248
Sulfatiazol 1035, 1037
Sulfinpirazona 605, 606, 692, 697, 698, 699, 1201
Sulindac 619, 624, 1200, 1254
Sulpirid 68, 69, 70, 71, 74, 75, 81, 548, 1194, 1208
Sulproston 798, 800
Sultiam 123, 125
Sumamed 1293
Sumatriptan 202, 203, 205, 206, 207, 208, 213, 214, 215, 468, 469, 1195, 1217
Sumetrolim 1298
Supercortizol 1265
Superprednol 1264
Suramina 1097
Surfactant uman natural 367
Survanta 1226
Suxametoniu 30, 225, 231, 232, 233, 237, 296, 267, 300, 1190, 1219
Suxilep 1212
Symphoral 1259
Synachten Depot
Syntomen 1299
Syscan 1300
Tărâţe de grâu 563
Tabcin 1222
Tachistin 1273
Tachocomb 1250
Taçrine 150, 151
Tacrolimus 843, 844, 846, 849, 850, 857, 1276
Tador 1254
Tafen 1264
Tagremin 1298
Talampicilina 967, 976
Talcid 1241
Taleum 1225, 1259
Talidomida 868
Talinolol 272, 279, 413, 428, 437, 1192, 1232
Tambocor 1228
Tamoneprin 1283
Tamoxifen 1283
Tamoxifen 682, 683, 880, 912, 913, 1283
Tamsulosin 262, 270
Tanakan 1210
Tanalbin 553, 558
Tanigen 553
Tanoform 553
Tardyferon Fol 1248
Targocid 1295
Tarivid 1297
Tartrat de sodiu şi potasiu 563
Tauredon 1257
Tavanic 1297
Tavegyl 1257
Taver 1211
Taxol 1280
Taxotere 1280

Tazidil 1230
Tazocin 1289
Tc 99m- DTPA 1147
Tc-99m MDP 1147
Tc-CaNP 1147
Tegretol 1211
Teicoplanina 955, 964, 1017, 1019, 1295
Telebrix 1137
Telenzeplna 301, 302, 303, 308, 520, 530, 1190
Telfast 1258
Telmisartan 429, 448, 452, 455, 457, 1201, 1235
Temacrazina 921
Temocilina 968, 982
Temodal 1278
Temoporfin 880, 912
Temozolomid 880, 889, 1278
Tenalidin 649
Tenaxum 1230
Teniposid 880, 899, 902, 903
Tenofovir disoproxil 921, 924, 946
Tenofovir disoproxil fumarat 924
Tenoktil 1256
Tenonitrozol 1090, 1095, 1303
Tenormin 1231
Tenoxicam 1256
Tenoxicam 619, 631, 1200, 1256
Teobromina 479
Teofilina 45, 111, 253, 325, 338, 339, 340, 347, 360, 389, 390, 411, 479, 515, 572, 1004, 1051, 1157, 1198, 1225
Teotard 1225
Terazosin 1231
Terazosin 262, 268, 270, 428, 437, 438, 1192, 1231
Terbinafina 1062, 1073, 1074, 1300, 1302
Terbisil 1300, 1302
Terbutalina 240, 241, 245, 249, 253, 259, 261, 330, 331, 321, 350, 802, 1158, 1192, 1224
Terconazol 1073
Terfenadina 646, 649, 650, 651, 655, 656, 1001, 1002, 1154, 1199, 1259
Teridin 1259
Terlipresina 468, 469, 1237
Tertatolol 272, 277, 428, 437, 1192, **1232**
Tertensif 1238
Testosteron 1271
Testosteron 793, 794, 795, 796, 914, 1067, 1271
Tetraborat de sodiu 1126
Tetracaina 219, 220, 221, 224, 225
Tetraciclina 264, 387, 517, 964, 1012, 1019, 1020, 1022, 1023, 1024, 1032, 1178, 1295
Tetraciclina 1295
Tetraciclina clorhidrat 1295
Tetracosactid 749
Tetradecil sulfat de sodiu 470
Tetrazepam 133, 134, 1196
Tetrizolina 245, 250, 253, 468, 1191, 1237
Teveten 1235
Tham 327, 715, 1161
Thelmox 1304
Theo-SR 1225
Thiopental 1204
Thiotepa 1278
Thiotepa "Lederle" 1278
Thrombo ASS 1251, 1253
Thyro-4 1265
Thyrozol 1266
Tiabendazol 1102, 1103, 1105
Tiagabin 123, 124, 125, 1197, 1212
Tiamazol 757, 758, 759, 1266
Tiamfenicol 1025, 1027
Tiamilal 23
Tiamina 817
Tianeptin 87, 90, 98, 102, 1193, 1195, 1210
Tiaprid 68, 81, 155, 1194, 1208
Tiaprida! 1208
Tiberal 1303
Tibolon 1270
Ticarcilina 968, 979, 980, 981, 1010
Ticarcilina + acid clavulanic 1289
Ticlabendazol 1112, 1114
Ticlid 1251
Ticlodin 1252
Ticlopidina 605, 608, 609, 1251
Ticlopidine Poli 1252
Tienam 1292
Tietilperazina 540, 541, 542, 1194, 1244
Tigemonam 997
Tilade 1225
Tilbroquinol 553
Tilcotil 1256
Tilldina 166, 1198
Tiliquinol 553
Tiloxapol 363
Timentin 1289
Timo-gal 1220
Timol 300, 1123, 1124
Timolol 202, 262, 271, 272, 274, 275, 277, 278, 1154, 1192, 1220
Timolol maleate 1220
Timonil 1211
Timoptic 1220
Timozin 868
Tinidazol 1303
Tinidazol 554, 1090, 1092, 1303
Tinzaparina 601, 1251
Tlobutabarbital 23, 42
Tioconazol 1061, 1062, 1070
Tioguanina 1279
Tiomersal 1129
Tiopental 23, 26, 34, 42, 45, 304, 715, 1180, 1183, 1196, 1204
Tioproperazina 68, 72, 76, 1194
Tioridazin 1207
Tioridazina 69, 71, 75, 76, 77, 78, 92, 153, 572, 1194, 1207
Tiotepa 879, 881, 1278
Tiotixen 68, 69, 75, 78, 79
Tiotropium 301, 303, 311, 312, 325, 336, 337, 338, 572, 1225
Tipranavir 922, 924, 951
Tiprogyn 1303
Tirofiban 605, 610, 611, 1252
Tirolda 685, 751, 754, 760
Tisasen 1246
Tixocortol 747, 1265
Tizanidina 157, 262
Tobramicina 955, 1006, 1008, 1009, 1016, 1057, 1294
Tobrex 1295
Tobrin 1295
Tocalnida 396, 397, 403, 404
Tocoferol 127, 813, 814, 1273
Tofisopam 55, 59, 65, 1196, 1206
Tolazolina 1236
Tolazolina 262, 266, 287, 460, 464, 1192, 1236
Tolbutamid 1268
Tolbutamida 765, 766, 1268
Tolcapon 140, 141, 142, 143, 144, 1194
Tolciclat 1062, 1077
Tolmetina 625
Tolnaftat 1062, 1074, 1077, 1302
Tolperison 1213
Tolperison 133, 1213
Tolrestat 762, 772
Tolterodina 310, 572, 1221
Tonocalcin 1261
Tonolysin 1234
Topamax 1212
Topiramat 123, 125, 1212
Topotecan 880, 899, 904, 905, 1281
Toradol 1254
Torecan 1244
Toremifen 912, 1283
Tot'hema 1248
Tracrium 1218
Tradolan 1215
Tramadol 1215, 1216
Tramadol 102, 162, 166, 173, 174, 175, 176, 186, 187, 211, 212, 213, 1195, 1198, 1215
Tramadol AL 1216
Tramadolor 100 ID 1216
Tramagit 1216

Tramal 1216
Tramal retard 1216
Trandolapril 376, 429, 448, 450, 452, 1201, 1235
Tranilcipromina 87, 89, 104, 139
Tranxene 1206
Trastuzumab 844, 880, 911, 1281
Trasylol 1250
Tratul 1254
Travogen 1301
Trazodon 87, 90, 92, 98, 100, 102, 1193, 1195, 1210
Trecid 1223
Trental 1236
Tretinoin 807, 809
Triamcinolon 325, 350, 643, 731, 732, 737, 738, 742, 745, 746, 747, 847, 1200, 1226, 1265
Triamcinolon Acetonid 1265
Triamteren 374, 429, 434, 451, 458, 459, 481, 493, 494, 495, 711, 712
Triazolam 40, 52, 54, 55, 59, 64, 949, 951, 1155
Tribenosid 470
Triclofos 40, 49
Triferment 1240
Triflubazam 52, 55
Trifluoperazina 68, 75, 77, 1194, 1207
Trifluoperazin 1207
Trifluoperidol 68, 79
Trifluopromazina 68
Trifluorouracil 922
Trifluridina 925, 928
Trihexifenidil 139, 140, 141, 146, 572, 1153, 1190, 1213
Trilostan 725, 749, 750
Trimazosin 262, 268, 428, 437
Trimebutina 550, 1244
Trimepranol 1232
Trimetadiona 123, 124, 125
Trimetafan 243, 317, 318, 428, 431, 432, 439, 1190
Trimetazidina 421, 443, 1230
Trimetazidina 1230
Trimidar 1298
Trimipramina 86, 87, 88, 96
Trinitrosan 1229
Tripsina 361, 503, 597
Triptorelin 880, 916, 1283
Triquilar 1271
Tri-Regol 1271
Tris 470, 715
Trisilicalm 1241
Trisillcat de magneziu 513, 514
Tritace 1234
Trittico AC 1210
Trombina 591, 592, 593, 599, 600
Trombostop 1251
Trometamol 715
Trometamol N 715
Tromethamine 715
Troparin 1250
Tropicamida 1221
Tropicamida 301, 303, 312, 313, 1190, 1221
Tropisetron 540, 545, 546, 1195
Tropixal 1221
Troxerutin 470, 472, 1238
Troxevasin 1237
Tusosedal 1222
Tussamed 1222
Tussin 1222
Tylenol 1217
Tyzine 1237
Ubretid 1221
Ufexil 1297
Ulceran 1242
Ulcerotrat 1240
Ulcoran 1242
Ulei de parafină 563, 567, 568
Ulei de ricin 563, 566, 849, 1069
Uleiuri volatile cu terpene 505, 507
Ulfamid 1242
Ultop 1243
Ultracortenol 1265
Ultralan 1264
Ultravist 1139
Unasyn 1289
Undestor-Testocaps 1271
Ung. oft. cu kanamicina 1294
Unguent cu sulf 1305
Unidox Solutab 1295
Uni-Dur 1225
Unipres 1233
Upfen 1255
Upsa-C
Upsavit Vitamin C 1274
Urapidil 262, 428
Urat-oxidaza 692
Uree 30, 287, 362, 481, 488, 510, 706, 707, 716, 1064, 1120
Urgendol 1216
Urofolitropina 1270
Urografin 1137
Urokinaza 613, 614, 615
Urotropina 1125
Uro-vaxom 869
Ursofalk 1240
Ursosan 1240
Uscosin 1247
Utibid 1297
Utrogestan 1269
Vagifem 1269
Valaciclovir 852, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 1284
Valdecoxib 634, 1256
Valepil 1212
Valeriana 40
Valganciclovir 922, 923, 924, 926, 930, 931, 932
Valsartan 429, 448, 452, 455, 1201, 1235
Valtrex 1284
Vancocin 1295
Vancoled 1295
Vancomicina 955, 956, 964, 1010, 1017, 1019, 1295
Vardolin1236
Varogalid ER1229
Vascoten1231
Vasilip1260
Vasocardin1232
Vasonit 1236
Vasopresina 166, 426, 462, 468, 469, 496
Vectavir 1284
Vecuronium 231, 232, 235, 1160, 1190, 1219
Veinamitol 1237
Vekfanol 1259
Vekfazolin1290
Velbe 1279
Vendal Retard 1215
Venlafaxin 87, 90, 98, 102, 1193, 1195, 1210
Venofer 1248
Venoruton 1237
Venoton 1237
Venter 1243
Ventolin 1224
Vepesid 1280
Veral 1254
Verapamil 1228, 1229
Verapamil 202, 209, 276, 387, 396, 397, 398, 399, 401, 408, 409, 413, 414, 421, 422, 423, 425, 428, 432, 433, 434, 437, 443, 445, 446, 447, 713, 879, 900, 1155, 1228
Verbital 1260
Vercef 1292
Vermacare 1304
Vermigal 1304
Vermox 1304
Verospiron 1239
Verteporfin 880, 912, 1282
Vibramycin 1295
Vidan 1255
Vidarabina 929
Videx 1286
Videx EC 1286
Vigabatrina 123, 1197, 1212
Vigantol Oil 1273
Vigantoletten 1273
Viloxazin 90, 91, 98, 1193, 1195
Vinblastina 880, 899, 900, 1279
Vincamina 460, 461, 462, 1236
Vincamina 1236
Vincristina 856, 899, 900, 946, 1279
Vindesina 880, 1279

Vinorelbina 880, 899, 900, 901, 1279
Vinpocetina 460, 461, 462
Violet de gențiana 1130
Vioxx 1256
Viracept 1286
Viramune 1286
Viregyt-K 1213, 1284
Virolex 1284
Visine 1237
Visipaque 1140
Visudyne 1282
Vitamina A 663, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 814, 837, 1273
Vitamina A 1273, 1275
Vitamina B_1 805, 817, 818, 826, 827, 836, 1275
Vitamina B_{12} 579, 584, 585, 586, 587, 588, 828, 829, 830, 1173, 1249, 1275
Vitamina B_{12} 1249, 1275
Vitamina B_2 805, 820, 821, 1275
Vitamina B_3 822
Vitamina B_5 823
Vitamina B_6 118, 440, 591, 805, 824, 825, 826, 827, 1275
Vitamina B_6 1275
Vitamina B_8 827
Vitamina B-complex 1275
Vitamina C 805, 814, 834, 835, 1180, 1274, 1275
Vitamina C 1274, 1275
Vitamina D 127, 684, 686, 774, 805, 810, 811, 812, 813, 836, 872, 1273, 1275
Vitamina D_2 1273
Vitamina D_3 1273, 1275
Vitamina E 1273, 1274
Vitamina E 152, 604, 805, 813, 814, 815, 834, 835, 1273
Vitamina F 805
Vitamina H 827
Vitamina K 594, 603, 604, 754, 805, 815, 816, 985, 992, 1158, 1249
Vitamina PP 1274
Vitamina PP 805, 822, 823, 836, 1274
Voltaren 1254
Voluven 706
Voriconazol 1061, 1062, 1072
Vurdon 1254
Warfarina 345, 346, 347, 523, 602, 604, 1004, 1152, 1158
Wellbutrin SR 1210
Wick Formel 44 1222
Wick Kinder Formel 44 1222
Wick Sinex 1237
Wilprafen 1293
Xanax 1206
Xantinol nicotinat 460, 461, 464, 1236
Xantinol nicotinat 1236
Xefo 1255
Xeloda 1279
Xenical 1262
Xilina 1218
Xilometazolina 245, 250, 253, 468, 1191, 1237
Xipamid 429, 459, 480, 487, 488
Xylestesin 1218
Xylo AL 1237
Xylocaine 1218, 1228
Xylocontact 1218
Xylonor 1218
Xyzal 1258
Zaditen 1225, 1258
Zafirlukast 325, 343, 344, 345, 346, 1200
Zalain 1301
Zalcitabina 943, 946, 1286
Zanamivir 923, 924, 935, 936, 1284
Zanocin 1297
Zantac 1242
Zavedos 1280
Zeffix 1285, 1286
Zeldox 1208
Zenapax 1276
Zentel 1304
Zeplan 1260
Zerit 1286
Ziagen 1286
Zidovudina 943, 944, 945, 946, 949, 950, 1286
Zileuton 325, 343, 344, 345, 346, 347, 1201
Zilisten 1290
Zimox 1213
Zinacef 1290
Zinnat 1292
Zintevir 920, 921
Ziprasidon 1208
Zocor 1260
Zodac 1258
Zofenopril 429, 448, 1201, 1234
Zofran 1244
Zoladex 1282
Zolarem 1206
Zolmitriptan 202, 203, 205, 206, 208
Zoloft 1209
Zolpidem 47, 48, 49, 214, 1196
Zolpidem 1205
Zomacton
Zomen 1234
Zometa 1261
Zopiclon 40, 47, 48, 1170, 1196, 1205
Zorox 1284
Zovirax 1284
Zoxon 1231
Zuclopentixol 68, 78, 79, 1194
Zyloric 1262
Zymogen 1240
Zymogen Forte 1240
Zyprexa 1208
Zyvoxid 1299
β-caroten 807

BIBLIOTECA V.A. URECHIA GALAȚI